

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 20 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 20 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til nesten hvite, runde tabletter, 6,0 mm i diameter, preget med "ASL" på én side og "20" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ipreziv er indisert for behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt startdose er 40 mg én gang om dagen. Dosen kan økes til maksimum 80 mg én gang daglig for pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig regulert ved den lavere dosen.

Nær maksimal antihypertensiv effekt er tydelig etter 2 uker, og maksimal effekt oppnås etter 4 uker.

Hvis blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med Ipreziv alene, kan man oppnå ytterligere reduksjon av blodtrykket når Ipreziv brukes samtidig med andre antihypertensive legemidler, inkludert diuretika (som klortalidon og hydroklortiazid) og kalsiumkanalblokkere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Det er ikke nødvendig med initiell dosejustering av Ipreziv hos eldre pasienter (se punkt 5.2), men man kan vurdere å gi 20 mg som startdose hos svært gamle pasienter ( $\geq 75$  år), som kan være utsatt for hypotensjon.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.4 og 5.2). Hemodialyse fjerner ikke azilsartan fra det store kretsløpet.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og derfor er det ikke anbefalt brukt hos denne pasientgruppen (se punkt 4.4 og 5.2).

Da det er begrenset erfaring med bruk av Ipreziv hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, anbefales det tett overvåking, og en startdose på 20 mg bør vurderes (se pkt. 5.2).

#### Intravaskulær volumdepleksjon

Hos pasienter med mulig intravaskulær volumdepleksjon eller saltdepleksjon (f.eks. pasienter med oppkast, diaré eller som tar store doser diuretika), skal behandlingsinitiering med Ipreziv skje under tett medisinsk overvåking og en startdose på 20 mg bør vurderes (se punkt 4.4).

#### Hjertesvikt

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med kongestiv hjertesvikt da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.4).

#### Svart populasjon (av afrikansk opprinnelse)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos den afrikanske populasjonen, selv om det er observert mindre reduksjoner i blodtrykket sammenlignet med ikke-afrikansk populasjon (se punkt 5.1). Dette har generelt vært tilfellet for andre angiotensin II-reseptor-antagonister (AT<sub>1</sub>-antagonister) og hemmere av angiotensin-konverterende enzym (ACE). Opptitrering av Ipreziv og samtidig behandling for blodtrykkskontroll kan derfor være nødvendig hos pasienter av afrikansk opprinnelse.

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ipreziv hos barn og ungdom 0 til < 18 år har enda ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Ipreziv skal inntas peroralt og kan tas med eller uten mat (se punkt 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se punkt 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Ipreziv og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Aktivert renin-angiotensin-aldosteron-system

Hos pasienter hvor funksjonen til det vaskulære systemet og nyrene hovedsakelig avhenger av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. pasienter med kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyrearteriestenose), har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, som angiotensinkonverterende enzym-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, sjeldnere, akutt nyresvikt. Muligheten for tilsvarende effekter kan ikke utelukkes med Ipreziv.

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kongestiv hjertesvikt eller nyrearteriestenose da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.2 og 5.2).

Kraftige blodtrykksreduksjoner hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk cerebrovaskulær lidelse kan resultere i myokardinfarkt eller slag.

#### Dobbel blokkade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokkade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokkade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

#### Nyretransplantasjon

Det er for tiden ingen erfaring med bruk av Ipreziv hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og derfor anbefales det ikke å bruke produktet i denne pasientgruppen (se punkt 4.2 og 5.2).

#### Hypotensjon hos pasienter med volum- og /eller saltdepleksjon

Hos pasienter med markert volum- og/eller salt-depleksjon (f.eks. pasienter med oppkast, diaré eller som tar store doser diuretika), kan symptomatisk hypotensjon oppstå etter behandlingsoppstart med Ipreziv. Hypovolemi skal korrigeres før administrering av Ipreziv, eller behandlingen bør starte under tett medisinsk overvåking og en startdose på 20 mg bør vurderes.

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme renin-angiotensin-systemet. Derfor anbefales ikke bruk av Ipreziv hos disse pasientene.

#### Hyperkalemi

Basert på erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig bruk av Ipreziv og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivåene (f.eks. heparin), føre til økning i serumkalium hos pasienter med hypertensjon (se punkt 4.5). Hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere og/eller pasienter med andre tilleggs lidelser, er det økt risiko for hyperkalemi (som kan være dødelig). Overvåking av kalium bør foretas etter behov.

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Spesiell forsiktighet er indisert hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

## Litium

Som med andre angiotensin II-reseptorantagonister, anbefales ikke kombinasjonen av litium og Ipreziv (se punkt 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Samtidig bruk anbefales ikke

#### Litium

Reversibel økning i serumlitiumkonsentrasjonen og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og angiotensinkonverterende enzym-hemmere. Det kan oppstå en lignende effekt med angiotensin II-reseptorantagonister. På grunn av mangel på erfaring med samtidig bruk av azilsartanmedoksomil og litium, anbefales ikke denne kombinasjonen. Hvis kombinasjonen anses å være nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivået.

### Forsiktighet ved samtidig bruk

#### Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag, og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin II-reseptorantagonister administreres samtidig med NSAIDs (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten bli svekket. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-reseptorantagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og en økning i serumkalium. Derfor anbefales tilstrekkelig hydrering og overvåking av nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen.

#### Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, og andre stoffer som kan øke kaliumnivåene

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler (f.eks. heparin) kan øke kaliumnivåene. Overvåking av serumkalium bør foretas etter behov (se punkt 4.4).

### Ytterligere informasjon

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Det er ikke rapportert klinisk signifikante interaksjoner i studier med azilsartanmedoksomil eller azilsartan gitt samtidig med amlodipin, antacida, klortalidon, digoksin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin og warfarin.

Azilsartanmedoksomil hydrolyseres raskt til virkestoffet azilsartan ved hjelp av esteraser i magetarmkanalen og/eller under legemiddelabsorpsjon (se pkt. 5.2). *In vitro* studier indikerer at interaksjoner basert på esterasehemming er usannsynlig.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4).  
I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ingen data fra bruk av Ipreziv hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for angiotensinkonverterende enzym-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kalsium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Etttersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Ipreziv ved amming, er Ipreziv ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten Ipreziv har på fertilitet. Ikke-kliniske studier viste at azilsartan ikke ser ut til å påvirke fertilitet hos hann- og hunnrotter (se punkt 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene er det forventet at azilsartanmedoksomil vil ha en ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bruk av antihypertensiva bør det imidlertid tas hensyn til at det kan oppstå tilfeldig svimmelhet eller tretthet.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Ipreziv i doser på 20, 40 eller 80 mg har vært evaluert med hensyn til sikkerhet i kliniske studier hos pasienter behandlet i opp til 56 uker. I disse kliniske studiene var bivirkningene som ble forbundet med behandling med Ipreziv, hovedsakelig milde eller moderate, med en total forekomst lik placebo. Den vanligste bivirkningen var svimmelhet. Forekomsten av bivirkninger med Ipreziv var ikke påvirket av kjønn, alder eller rase.

### Oversikt over bivirkninger

Bivirkninger basert på sammenslåtte data (40 mg og 80 mg) er presentert under i henhold til organklasser og foretrukket terminologi. Disse er rangert etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1,000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), inkludert isolerte rapporter. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I en placebokontrollert studie ble det rapportert bivirkninger av Ipreziv med lignende frekvens for Iprezividosen 20 mg som for dosene 40 og 80 mg.

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Diaré Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige Sjeldne	Utslett, pruritus Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Utmattelse Perifert ødem
Undersøkelser	Vanlige Mindre vanlige	Økt blodkreatinfosfokinase Økt blodkreatinin Økt urinsyre i blodet / hyperurikemi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved samtidig administrasjon av Ipreziv og klortalidon, økte frekvensen av blodkreatinin og hypotensjon økte mindre vanlig til vanlig.

Da Ipreziv ble administrert samtidig med amlodipin, økte frekvensen til perifert ødem fra mindre vanlig til vanlig, men var lavere enn for amlodipin alene.

### Undersøkelser

#### Serumkreatinin

Forekomsten av forhøyet serumkreatinin etter behandling med Ipreziv var omtrent som for placebo i de randomiserte placebokontrollerte monoterapi-studiene. Samtidig administrasjon av Ipreziv og diuretika, som klortalidon, resulterte i en høyere forekomst av kreatininøkninger, en observasjon som er i overensstemmelse med effekten til andre angiotensin II-reseptorantagonister og angiotensin-konverterende enzym-hemmere. Ved samtidig administrasjon av Ipreziv og diuretika var økningene i serumkreatinin assosiert med større reduksjoner i blodtrykket sammenlignet med monoterapi alene. Mange av disse økningene var forbigående eller ikke-progressive mens individene fortsatte å motta behandling. Etter at behandlingen ble avsluttet, var størsteparten av økningene som ikke var ferdigbehandlet, reversible, mens kreatininnivåene til de fleste individene returnerte til baseline eller verdier nær baseline.

#### Urinsyre

Små gjennomsnittsokningene av serumurinsyre er observert med Ipreziv (10,8  $\mu\text{mol/l}$ ) sammenlignet med placebo (4,3  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Hemoglobin og hematokrit

Små reduksjoner av hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 3 g/l og 1 volumprosent) ble observert i placebokontrollerte monoterapistudier. Denne effekten er også sett med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Basert på farmakologiske vurderinger er det viktigste symptomet på en overdose sannsynligvis symptomatisk hypotensjon og svimmelhet. Under kontrollerte kliniske studier med friske frivillige, ble doser på opptil 320 mg Ipreziv administrert én gang daglig i 7 dager og ble godt tolerert.

### Behandling

Hvis det oppstår symptomatisk hypotensjon, skal støttende behandling gis og vitale tegn overvåkes.

Azilsartan fjernes ikke ved dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, usammensatte  
ATC-kode: C09CA09

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

Azilsartanmedoksomil er et peroralt, aktivt prodrug som konverteres raskt til det virkestoffet azilsartan, som selektivt motvirker effektene til angiotensin II ved å blokkere bindingen til AT<sub>1</sub>-receptoren i flere vev (se punkt 5.2). Angiotensin II er det viktigste pressorstoffet i renin-angiotensin-systemet, med effekter som inkluderer vasokonstriksjon, stimulering av syntese og frigjøring av aldosteron, hjertestimulering og reabsorpsjon av natrium i nyrene.

Blokkering av AT<sub>1</sub>-reseptoren hemmer den negativt regulerende feedbackmekanismen for angiotensin II ved renin-utskillelse, men den resulterende økningen i plasma-renin-aktivitet og angiotensin II-sirkulerende nivåer overvinnes ikke den antihypertensive effekten av azilsartan.

### Essensiell hypertensjon

I sju dobbeltblindstudier ble totalt 5941 pasienter (hvor 3672 fikk Ipreziv, 801 fikk placebo og 1468 fikk aktivt, sammenlignende preparat) evaluert. Totalt var 51 % av pasientene menn og 26 % var 65 år eller eldre (5 %  $\geq$  75 år), 67 % var hvite og 19 % var av afrikansk opprinnelse.

Ipreziv ble sammenlignet med placebo og aktive komparatorer i to randomiserte, dobbeltblinde 6-ukers studier. Blodtrykksreduksjoner sammenlignet med placebo basert på 24-timers gjennomsnittlig blodtrykk ved ambulatorisk blodtrykksmåling (ABTM) og kliniske blodtrykksmålinger fra begge studiene, er vist i nedenstående tabell. I tillegg resulterte Ipreziv 80 mg i signifikant større reduksjoner av SBT enn de høyeste godkjente dosene med olmesartanmedoksomil og valsartan.



	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
<b>Primært endepunkt:</b>						
<b>24-timers gjennomsnittlig SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg)</b>						
<b>Studie 1</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
<b>Studie 2</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
<b>Viktige sekundære endepunkt:</b>						
<b>Klinisk SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg) (LOCF)</b>						
<b>Studie 1</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
<b>Studie 2</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartanmedoksomil, LS = minste kvadrater ("least squares"), LOCF = last observation carried forward

\* Signifikant forskjell vs. placebo på 0,05-nivå innenfor rammen av trinnvis analyse

† Signifikant forskjell vs. sammenlignende preparat(er) på 0,05-nivå innenfor rammen av trinnvis analyse

# Maksimum dose oppnådd i studie 2. Doser ble tvangstitrert ved uke 2 fra 20 til 40 mg og 40 til 80 mg for Ipreziv, og henholdsvis 20 til 40 mg og 160 til 320 mg for olmesartanmedoksomil og valsartan

I disse to studiene omfattet de klinisk viktige og vanligste bivirkninger svimmelhet, hodepine og dyslipidemi. For henholdsvis Ipreziv, olmesartanmedoksomil og valsartan ble svimmelhet observert med en forekomst på 3,0 %, 3,3 % og 1,8 %, hodepine ved 4,8 %, 5,5 % og 7,6 %, og dyslipidemi ved 3,5 %, 2,4 % og 1,1 %.

Den blodtrykksnedsettende effekten til Ipreziv ble opprettholdt ved langvarig behandling i aktive komparatorstudier med enten valsartan eller ramipril. Ipreziv ga lavere forekomst av hoste (1,2 %) sammenlignet med ramipril (8,2 %).

Den antihypertensive effekten til Ipreziv oppstod innen de første 2 ukene med dosering hvor full effekt ble oppnådd innen 4 uker. Den blodtrykksnedsettende effekten til Ipreziv ble også opprettholdt gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer. Det placebokorrigerede topp-til-bunn-forholdet for SBT og DBT var ca. 80 % eller høyere.

Tilbakevendende hypertensjon ble ikke observert etter brå seponering av Ipreziv-behandling etter 6 måneders behandling.

Det ble ikke observert generelle forskjeller i sikkerhet og effekt mellom eldre pasienter og yngre pasienter, men større følsomhet for blodtrykksenkende effekter hos noen eldre individer kan ikke utelukkes (se punkt 4.2). Som for andre angiotensin II-reseptorantagonister og angiotensinkonverterende enzym-hemmere, var den antihypertensive effekten lavere hos pasienter av afrikansk opprinnelse (vanligvis en lav-renin-populasjon).

Samtidig administrasjon av Ipreziv 40 og 80 mg og en kalsiumkanalblokker (amlodipin) eller et diuretikum av tiazid-typen (klortalidon) resulterte i ytterligere blodtrykksreduksjoner sammenlignet med det andre antihypertensive legemidlet alene. Doseavhengige bivirkninger, inkludert svimmelhet, hypotensjon og økning i serumkreatinin var hyppigere observert ved samtidig administrasjon av diuretika sammenlignet med Ipreziv alene, mens hypokalemi var mindre hyppig observert sammenlignet med diuretika alene.

Fordelaktige effekter av Ipreziv på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet og skade på målorgan er foreløpig ukjent.

#### Effekt på kardial repolarisering

En grundig QT/QTc-studie ble utført for å vurdere Iprezivs mulige evne til å forlenge QT/QTc-intervallet hos friske frivillige. Det var ingen bevis på QT/QTc-forlengelse ved en dose på 320 mg Ipreziv.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ipreziv i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen med hensyn til hypertensjon (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

#### Ytterligere informasjon

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter peroral administrasjon, hydrolyseres azilsartanmedoksomil raskt til virkestoffet azilsartan i magetarmkanalen og/eller under absorpsjon. Basert på *in vitro* studier er karboksymetylenbutenolidase involvert i hydrolysen i tarmen og leveren. Plasmaesteraser er i tillegg involvert i hydrolysen av azilsartanmedoksomil til azilsartan.

#### Absorpsjon

Den estimerte absolutte perorale biotilgjengeligheten til azilsartanmedoksomil basert på plasmanivået til azilsartan, er ca. 60 %. Etter peroral administrasjon av azilsartanmedoksomil nås maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for azilsartan innen 1,5 til 3 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten til azilsartan (se punkt 4.2).

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet til azilsartan er ca. 16 liter. Azilsartan er sterkt bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig serumalbumin. Proteinbindingen er konstant ved plasmakonsentrasjoner av azilsartan godt over området som oppnås med anbefalte doser.

### Metabolisme

Azilsartan metaboliseres til to primære metabolitter. Hovedmetabolitten i plasma dannes ved O-dealkylering, kalt metabolitt M-II, og underordnede metabolitter dannes ved dekarboksylering, kalt metabolitt M-I. Systemisk eksponering for hovedmetabolitten og underordnede metabolitter i mennesker var henholdsvis ca. 50 % og mindre enn 1 % enn eksponeringen for azilsartan. M-I og M-II bidrar ikke til den farmakologiske aktiviteten til Ipreziv. Enzymet som er hovedansvarlig for azilsartanmetabolisme er CYP2C9.

### Eliminering

Etter en peroral dose <sup>14</sup>C-merket azilsartanmedoksomil, ble ca. 55 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces og ca. 42 % i urin, hvor 15 % av dosen ble utskilt i urin som azilsartan. Halveringstiden til azilsartan er ca. 11 timer og nyre-clearance er ca. 2,3 ml/min. Steady-state nivå av azilsartan oppnås innen 5 dager og det oppstår ingen akkumulering i plasma ved gjentatt dosering én gang daglig.

### Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitet ved eksponering ble etablert for azilsartan i azilsartanmedoksomils doseområde på 20 mg til 320 mg etter en enkeltdose eller flere doseringer.

### Karakteristika hos spesifikke pasientgrupper

#### Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke undersøkt hos barn under 18 år.

#### Eldre

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for unge (18-45 år) og eldre (65-85 år) pasienter.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var total azilsartan-eksponering (AUC) økt med +30 %, +25 % og +95 %. Ingen økning (+5 %) ble observert hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk dialyse. Det er imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se punkt 4.2). Hemodialyse fjerner ikke azilsartan fra det store kretsløpet.

#### Nedsatt leverfunksjon

Administrasjon av Ipreziv i opptil 5 dager hos individer med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon, resulterte i en mild økning i azilsartan-eksponering (1,3-1,6 ganger økning i AUC, se punkt 4.2). Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Kjønn

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for menn og kvinner. Det er ikke behov for dosejustering basert på kjønn.

#### Rase

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for hvit populasjon og populasjon av afrikansk opprinnelse. Det er ikke behov for dosejustering basert på rase.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier ble azilsartanmedoksomil og M-II, hovedmetabolitten hos menneske, undersøkt for toksisitet ved gjentatt dosering, reproduksjons- og utviklingstoksisitet, mutagenitet og karsinogenitet.

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering forårsaket eksponeringsdoser tilsvarende det kliniske terapiområdet, reduserte røde blodcelleparametere, forandringer i hemodynamikken til lever og nyre, samt økt serumkalium i normotensive dyr. Disse effektene, som ble forhindrede ved peroralt saltløsningstilskudd, har ikke klinisk betydning ved behandlingen av hypertensjon.

Hos rotter og hunder ble det observert økt plasma-renin-aktivitet og hypertrofi/hyperplasi i jukstaglomerulære celler i nyrene. Disse endringene, som også er en klasseeffekt av angiotensinkonverterende enzym-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, ser ikke ut til å ha klinisk betydning.

Azilsartan og M-II krysset placenta og ble funnet i fostre til drektige rotter og ble utskilt i melken til diegivende rotter. I reproduksjons- og utviklingstoksitetsstudier var det ingen effekter på fertilitet hos verken hanner eller hunner. Det er ingen bevis på en teratogen effekt, men dyrestudier indikerte en viss fare for postnatal utvikling av avkommet, som lavere kroppsvekt, lett forsinket fysisk utvikling (forsinket fortann, løsning av ytterøret, åpning av øyne), og høyere mortalitet.

Azilsartan og M-II viste ingen tegn på mutagenitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen bevis på karsinogenitet hos rotter og mus.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Liste over hjelpestoffer

Mannitol (E421)  
Fumarsyre (E297)  
Natriumhydroksid  
Hydroksypropylcellulose (E463)  
Krysskarmellosenatrium  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Magnesiumstearat (E572)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Kartonger som inneholder aluminium-blisterpakninger med tørkemiddel.

Pakningsstørrelser:

Én blisterpakning inneholder enten 14 tabletter eller 15 tabletter.

14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMBER)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

7. desember 2011

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 40 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 40 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til nesten hvite, runde tabletter, 7,6 mm i diameter, preget med "ASL" på én side og "40" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ipreziv er indisert for behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt startdose er 40 mg én gang om dagen. Dosen kan økes til maksimum 80 mg én gang daglig for pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig regulert ved den lavere dosen.

Nær maksimal antihypertensiv effekt er tydelig etter 2 uker, og maksimal effekt oppnås etter 4 uker.

Hvis blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med Ipreziv alene, kan man oppnå ytterligere reduksjon av blodtrykket når Ipreziv brukes samtidig med andre antihypertensive legemidler, inkludert diuretika (som klortalidon og hydroklortiazid) og kalsiumkanalblokkere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Det er ikke nødvendig med initiell dosejustering av Ipreziv hos eldre pasienter (se punkt 5.2), men man kan vurdere å gi 20 mg som startdose hos svært gamle pasienter ( $\geq 75$  år), som kan være utsatt for hypotensjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.4 og 5.2). Hemodialyse fjerner ikke azilsartan fra det store kretsløpet.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og derfor er det ikke anbefalt brukt hos denne pasientgruppen (se punkt 4.4 og 5.2).

Da det er begrenset erfaring med bruk av Ipreziv hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, anbefales det tett overvåking, og en startdose på 20 mg bør vurderes (se pkt. 5.2).

### Intravaskulær volumdepleksjon

Hos pasienter med mulig intravaskulær volumdepleksjon eller saltdepleksjon (f.eks. pasienter med oppkast, diaré eller som tar store doser diuretika), skal behandlingsinitiering med Ipreziv skje under tett medisinsk overvåking og en startdose på 20 mg bør vurderes (se punkt 4.4).

### Hjertesvikt

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med kongestiv hjertesvikt da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.4).

### Svart populasjon (av afrikansk opprinnelse)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos den afrikanske populasjonen, selv om det er observert mindre reduksjoner i blodtrykket sammenlignet med ikke-afrikansk populasjon (se punkt 5.1). Dette har generelt vært tilfellet for andre angiotensin II-reseptor-antagonister (AT<sub>1</sub>-antagonister) og hemmere av angiotensin-konverterende enzym (ACE). Opptitrering av Ipreziv og samtidig behandling for blodtrykkskontroll kan derfor være nødvendig hos pasienter av afrikansk opprinnelse.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ipreziv hos barn og ungdom 0 til < 18 år har enda ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Ipreziv skal inntas peroralt og kan tas med eller uten mat (se punkt 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se punkt 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Ipreziv og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Aktivert renin-angiotensin-aldosteron-system

Hos pasienter hvor funksjonen til det vaskulære systemet og nyrene hovedsakelig avhenger av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. pasienter med kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyrearteriestenose), har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, som angiotensinkonverterende enzym-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, sjeldnere, akutt nyresvikt. Muligheten for tilsvarende effekter kan ikke utelukkes med Ipreziv.

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kongestiv hjertesvikt eller nyrearteriestenose da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.2 og 5.2).

Kraftige blodtrykksreduksjoner hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk cerebrovaskulær lidelse kan resultere i myokardinfarkt eller slag.

#### Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

#### Nyretransplantasjon

Det er for tiden ingen erfaring med bruk av Ipreziv hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og derfor anbefales det ikke å bruke produktet i denne pasientgruppen (se punkt 4.2 og 5.2).

#### Hypotensjon hos pasienter med volum- og /eller saltdepleksjon

Hos pasienter med markert volum- og/eller salt-depleksjon (f.eks. pasienter med oppkast, diaré eller som tar store doser diuretika), kan symptomatisk hypotensjon oppstå etter behandlingsoppstart med Ipreziv. Hypovolemi skal korrigeres før administrering av Ipreziv, eller behandlingen bør starte under tett medisinsk overvåking og en startdose på 20 mg bør vurderes.

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme renin-angiotensin-systemet. Derfor anbefales ikke bruk av Ipreziv hos disse pasientene.

#### Hyperkalemi

Basert på erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig bruk av Ipreziv og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivåene (f.eks. heparin), føre til økning i serumkalium hos pasienter med hypertensjon (se punkt 4.5). Hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere og/eller pasienter med andre tilleggslidelser, er det økt risiko for hyperkalemi (som kan være dødelig). Overvåking av kalium bør foretas etter behov.

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Spesiell forsiktighet er indisert hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).



## Litium

Som med andre angiotensin II-reseptorantagonister, anbefales ikke kombinasjonen av litium og Ipreziv (se punkt 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Samtidig bruk anbefales ikke

#### Litium

Reversibel økning i serumlitiumkonsentrasjonen og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og angiotensinkonverterende enzym-hemmere. Det kan oppstå en lignende effekt med angiotensin II-reseptorantagonister. På grunn av mangel på erfaring med samtidig bruk av azilsartanmedoksomil og litium, anbefales ikke denne kombinasjonen. Hvis kombinasjonen anses å være nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivået.

### Forsiktighet ved samtidig bruk

#### Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag, og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin II-reseptorantagonister administreres samtidig med NSAIDs (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten bli svekket. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-reseptorantagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og en økning i serumkalium. Derfor anbefales tilstrekkelig hydrering og overvåking av nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen.

#### Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, og andre stoffer som kan øke kaliumnivåene

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler (f.eks. heparin) kan øke kaliumnivåene. Overvåking av serumkalium bør foretas etter behov (se punkt 4.4).

### Ytterligere informasjon

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Det er ikke rapportert klinisk signifikante interaksjoner i studier med azilsartanmedoksomil eller azilsartan gitt samtidig med amlodipin, antacida, klortalidon, digoksin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin og warfarin.

Azilsartanmedoksomil hydrolyseres raskt til virkestoffet azilsartan ved hjelp av esteraser i magetarmkanalen og/eller under legemiddelabsorpsjon (se pkt. 5.2). *In vitro* studier indikerer at interaksjoner basert på esterasehemming er usannsynlig.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4).  
I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ingen data fra bruk av Ipreziv hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for angiotensinkonverterende enzym-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kalsium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Etttersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Ipreziv ved amming, er Ipreziv ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten Ipreziv har på fertilitet. Ikke-kliniske studier viste at azilsartan ikke ser ut til å påvirke fertilitet hos hann- og hunnrotter (se punkt 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene er det forventet at azilsartanmedoksomil vil ha en ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bruk av antihypertensiva bør det imidlertid tas hensyn til at det kan oppstå tilfeldig svimmelhet eller tretthet.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Ipreziv i doser på 20, 40 eller 80 mg har vært evaluert med hensyn til sikkerhet i kliniske studier hos pasienter behandlet i opp til 56 uker. I disse kliniske studiene var bivirkningene som ble forbundet med behandling med Ipreziv, hovedsakelig milde eller moderate, med en total forekomst lik placebo. Den vanligste bivirkningen var svimmelhet. Forekomsten av bivirkninger med Ipreziv var ikke påvirket av kjønn, alder eller rase.

### Oversikt over bivirkninger

Bivirkninger basert på sammenslåtte data (40 mg og 80 mg) er presentert under i henhold til organklasser og foretrukket terminologi. Disse er rangert etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ), inkludert isolerte rapporter. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I en placebokontrollert studie ble det rapportert bivirkninger av Ipreziv med lignende frekvens for dosen 20 mg som for dosene 40 og 80 mg.

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Diaré Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige Sjeldne	Utslett, pruritus Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Utmattelse Perifert ødem
Undersøkelser	Vanlige Mindre vanlige	Økt blodkreatinfosfokinase Økt blodkreatinin Økt urinsyre i blodet / hyperurikemi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved samtidig administrasjon av Ipreziv og klortalidon, økte frekvensen av blodkreatinin og hypotensjon økte mindre vanlig til vanlig.

Da Ipreziv ble administrert samtidig med amlodipin, økte frekvensen til perifert ødem fra mindre vanlig til vanlig, men var lavere enn for amlodipin alene.

### Undersøkelser

#### Serumkreatinin

Forekomsten av forhøyet serumkreatinin etter behandling med Ipreziv var omtrent som for placebo i de randomiserte placebokontrollerte monoterapi-studiene. Samtidig administrasjon av Ipreziv og diuretika, som klortalidon, resulterte i en høyere forekomst av kreatininøkninger, en observasjon som er i overensstemmelse med effekten til andre angiotensin II-reseptorantagonister og angiotensin-konverterende enzym-hemmere. Ved samtidig administrasjon av Ipreziv og diuretika var økningene i serumkreatinin assosiert med større reduksjoner i blodtrykket sammenlignet med monoterapi alene. Mange av disse økningene var forbigående eller ikke-progressive mens individene fortsatte å motta behandling. Etter at behandlingen ble avsluttet, var størsteparten av økningene som ikke var ferdigbehandlet reversible, mens kreatininnivåene til de fleste individene returnerte til baseline eller verdier nær baseline.

#### Urinsyre

Små gjennomsnittsokningene av serumurinsyre er observert med Ipreziv (10,8  $\mu\text{mol/l}$ ) sammenlignet med placebo (4,3  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Hemoglobin og hematokrit

Små reduksjoner av hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 3 g/l og 1 volumprosent) ble observert i placebokontrollerte monoterapistudier. Denne effekten er også sett med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Basert på farmakologiske vurderinger er det viktigste symptomet på en overdose sannsynligvis symptomatisk hypotensjon og svimmelhet. Under kontrollerte kliniske studier med friske frivillige, ble doser på opptil 320 mg Ipreziv administrert én gang daglig i 7 dager og ble godt tolerert.

### Behandling

Hvis det oppstår symptomatisk hypotensjon, skal støttende behandling gis og vitale tegn overvåkes.

Azilsartan fjernes ikke ved dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, usammensatte  
ATC-kode: C09CA09

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

Azilsartanmedoksomil er et peroralt, aktivt prodrug som konverteres raskt til det virkestoffet azilsartan, som selektivt motvirker effektene til angiotensin II ved å blokkere bindingen til AT<sub>1</sub>-receptoren i flere vev (se punkt 5.2). Angiotensin II er det viktigste pressorstoffet i renin-angiotensin-systemet, med effekter som inkluderer vasokonstriksjon, stimulering av syntese og frigjøring av aldosteron, hjertestimulering og reabsorpsjon av natrium i nyrene.

Blokkering av AT<sub>1</sub>-reseptoren hemmer den negativt regulerende feedbackmekanismen for angiotensin II ved renin-utskillelse, men den resulterende økningen i plasma-renin-aktivitet og angiotensin II-sirkulerende nivåer overvinnes ikke den antihypertensive effekten av azilsartan.

### Essensiell hypertensjon

I sju dobbeltblindstudier ble totalt 5941 pasienter (hvor 3672 fikk Ipreziv, 801 fikk placebo og 1468 fikk aktivt, sammenlignende preparat) evaluert. Totalt var 51 % av pasientene menn og 26 % var 65 år eller eldre (5 %  $\geq$  75 år), 67 % var hvite og 19 % var av afrikansk opprinnelse.

Ipreziv ble sammenlignet med placebo og aktive komparatorer i to randomiserte, dobbeltblinde 6-ukers studier. Blodtrykksreduksjoner sammenlignet med placebo basert på 24-timers gjennomsnittlig blodtrykk ved ambulatorisk blodtrykkmåling (ABTM) og kliniske blodtrykkmålinger fra begge studiene, er vist i nedenstående tabell. I tillegg resulterte Ipreziv 80 mg i signifikant større reduksjoner av SBT enn de høyeste godkjente dosene med olmesartanmedoksomil og valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
<b>Primært endepunkt:</b>						
<b>24-timers gjennomsnittlig SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg)</b>						
<b>Studie 1</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
<b>Studie 2</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
<b>Viktige sekundære endepunkt:</b>						
<b>Klinisk SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg) (LOCF)</b>						
<b>Studie 1</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
<b>Studie 2</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartanmedoksomil, LS = minste kvadrater ("least squares"), LOCF = last observation carried forward

\* Signifikant forskjell vs. placebo på 0,05-nivå innenfor rammen av trinnvis analyse

† Signifikant forskjell vs. sammenlignende preparat(er) på 0,05-nivå innenfor rammen av trinnvis analyse

# Maksimum dose oppnådd i studie 2. Doser ble tvangstitrert ved uke 2 fra 20 til 40 mg og 40 til 80 mg for Ipreziv, og henholdsvis 20 til 40 mg og 160 til 320 mg for olmesartanmedoksomil og valsartan

I disse to studiene omfattet de klinisk viktige og vanligste bivirkninger svimmelhet, hodepine og dyslipidemi. For henholdsvis Ipreziv, olmesartanmedoksomil og valsartan ble svimmelhet observert med en forekomst på 3,0 %, 3,3 % og 1,8 %, hodepine ved 4,8 %, 5,5 % og 7,6 %, og dyslipidemi ved 3,5 %, 2,4 % og 1,1 %.

Den blodtrykksnedsettende effekten til Ipreziv ble opprettholdt ved langvarig behandling i aktive komparatorstudier med enten valsartan eller ramipril. Ipreziv ga lavere forekomst av hoste (1,2 %) sammenlignet med ramipril (8,2 %).

Den antihypertensive effekten til Ipreziv oppstod innen de første 2 ukene med dosering hvor full effekt ble oppnådd innen 4 uker. Den blodtrykksnedsettende effekten til Ipreziv ble også opprettholdt gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer. Det placebokorrigerede topp-til-bunn-forholdet for SBT og DBT var ca. 80 % eller høyere.

Tilbakevendende hypertensjon ble ikke observert etter brå seponering av Ipreziv-behandling etter 6 måneders behandling.

Det ble ikke observert generelle forskjeller i sikkerhet og effekt mellom eldre pasienter og yngre pasienter, men større følsomhet for blodtrykksenkende effekter hos noen eldre individer kan ikke utelukkes (se punkt 4.2). Som for andre angiotensin II-reseptorantagonister og angiotensinkonverterende enzym-hemmere, var den antihypertensive effekten lavere hos pasienter av afrikansk opprinnelse (vanligvis en lav-renin-populasjon).

Samtidig administrasjon av Ipreziv 40 og 80 mg og en kalsiumkanalblokker (amlodipin) eller et diuretikum av tiazid-typen (klortalidon) resulterte i ytterligere blodtrykksreduksjoner sammenlignet med det andre antihypertensive legemidlet alene. Doseavhengige bivirkninger, inkludert svimmelhet, hypotensjon og økning i serumkreatinin var hyppigere observert ved samtidig administrasjon av diuretika sammenlignet med Ipreziv alene, mens hypokalemi var mindre hyppig observert sammenlignet med diuretika alene.

Fordelaktige effekter av Ipreziv på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet og skade på målorgan er foreløpig ukjent.

#### Effekt på kardial repolarisering

En grundig QT/QTc-studie ble utført for å vurdere Iprezivs mulige evne til å forlenge QT/QTc-intervallet hos friske frivillige. Det var ingen bevis på QT/QTc-forlengelse ved en dose på 320 mg Ipreziv.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ipreziv i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen med hensyn til hypertensjon (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

#### Ytterligere informasjon

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter peroral administrasjon, hydrolyseres azilsartanmedoksomil raskt til virkestoffet azilsartan i magetarmkanalen og/eller under absorpsjon. Basert på *in vitro* studier er karboksymetylenbutenolidase involvert i hydrolysen i tarmen og leveren. Plasmaesteraser er i tillegg involvert i hydrolysen av azilsartanmedoksomil til azilsartan.

#### Absorpsjon

Den estimerte absolutte perorale biotilgjengeligheten til azilsartanmedoksomil basert på plasmanivået til azilsartan, er ca. 60 %. Etter peroral administrasjon av azilsartanmedoksomil nås maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for azilsartan innen 1,5 til 3 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten til azilsartan (se punkt 4.2).

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet til azilsartan er ca. 16 liter. Azilsartan er sterkt bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig serumalbumin. Proteinbindingen er konstant ved plasmakonsentrasjoner av azilsartan godt over området som oppnås med anbefalte doser.

### Metabolisme

Azilsartan metaboliseres til to primære metabolitter. Hovedmetabolitten i plasma dannes ved O-dealkylering, kalt metabolitt M-II, og underordnede metabolitter dannes ved dekarboksylering, kalt metabolitt M-I. Systemisk eksponering for hovedmetabolitten og underordnede metabolitter i mennesker var henholdsvis ca. 50 % og mindre enn 1 % enn eksponeringen for azilsartan. M-I og M-II bidrar ikke til den farmakologiske aktiviteten til Ipreziv. Enzymet som er hovedansvarlig for azilsartanmetabolisme er CYP2C9.

### Eliminering

Etter en peroral dose  $^{14}\text{C}$ -merket azilsartanmedoksomil, ble ca. 55 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces og ca. 42 % i urin, hvor 15 % av dosen ble utskilt i urin som azilsartan. Halveringstiden til azilsartan er ca. 11 timer og nyre-clearance er ca. 2,3 ml/min. Steady-state nivå av azilsartan oppnås innen 5 dager og det oppstår ingen akkumulering i plasma ved gjentatt dosering én gang daglig.

### Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitet ved eksponering ble etablert for azilsartan i azilsartanmedoksomils doseområde på 20 mg til 320 mg etter en enkeltdose eller flere doseringer.

### Karakteristika hos spesifikke pasientgrupper

#### Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke undersøkt hos barn under 18 år.

#### Eldre

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for unge (18-45 år) og eldre (65-85 år) pasienter.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var total azilsartan-eksponering (AUC) økt med +30 %, +25 % og +95 %. Ingen økning (+5 %) ble observert hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk dialyse. Det er imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se punkt 4.2). Hemodialyse fjerner ikke azilsartan fra det store kretsløpet.

#### Nedsatt leverfunksjon

Administrasjon av Ipreziv i opptil 5 dager hos individer med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon, resulterte i en mild økning i azilsartan-eksponering (1,3-1,6 ganger økning i AUC, se punkt 4.2). Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Kjønn

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for menn og kvinner. Det er ikke behov for dosejustering basert på kjønn.

#### Rase

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for hvit populasjon og populasjon av afrikansk opprinnelse. Det er ikke behov for dosejustering basert på rase.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier ble azilsartanmedoksomil og M-II, hovedmetabolitten hos menneske, undersøkt for toksisitet ved gjentatt dosering, reproduksjons- og utviklingstoksisitet, mutagenitet og karsinogenitet.

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering forårsaket eksponeringsdoser tilsvarende det kliniske terapiområdet, reduserte røde blodcelleparametere, forandringer i hemodynamikken til lever og nyre, samt økt serumkalium i normotensive dyr. Disse effektene, som ble forhindrede ved peroralt saltløsningstilskudd, har ikke klinisk betydning ved behandlingen av hypertensjon.

Hos rotter og hunder ble det observert økt plasma-renin-aktivitet og hypertrofi/hyperplasi i jukstaglomerulære celler i nyrene. Disse endringene, som også er en klasseeffekt av angiotensinkonverterende enzym-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, ser ikke ut til å ha klinisk betydning.

Azilsartan og M-II krysset placenta og ble funnet i fostre til drektige rotter og ble utskilt i melken til diegivende rotter. I reproduksjons- og utviklingstoksitetsstudier var det ingen effekter på fertilitet hos verken hanner eller hunner. Det er ingen bevis på en teratogen effekt, men dyrestudier indikerte en viss fare for postnatal utvikling av avkommet, som lavere kroppsvekt, lett forsinket fysisk utvikling (forsinket fortann, løsning av ytterøret, åpning av øyne), og høyere mortalitet.

Azilsartan og M-II viste ingen tegn på mutagenitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen bevis på karsinogenitet hos rotter og mus.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Liste over hjelpestoffer

Mannitol (E421)  
Fumarsyre (E297)  
Natriumhydroksid  
Hydroksypropylcellulose (E463)  
Krysskarmellosenatrium  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Magnesiumstearat (E572)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.  
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Kartonger som inneholder aluminium-blisterpakninger med tørkemiddel.



Pakningsstørrelser:

Én blisterpakning inneholder enten 14 tabletter eller 15 tabletter.

14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMBER)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

7. desember 2011

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ipreziv 80 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 80 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Hvite til nesten hvite, runde tabletter, 9,6 mm i diameter, preget med "ASL" på én side og "80" på den andre.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ipreziv er indisert for behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Anbefalt startdose er 40 mg én gang om dagen. Dosen kan økes til maksimum 80 mg én gang daglig for pasienter der blodtrykket ikke er tilstrekkelig regulert ved den lavere dosen.

Nær maksimal antihypertensiv effekt er tydelig etter 2 uker, og maksimal effekt oppnås etter 4 uker.

Hvis blodtrykket ikke er tilstrekkelig kontrollert med Ipreziv alene, kan man oppnå ytterligere reduksjon av blodtrykket når Ipreziv brukes samtidig med andre antihypertensive legemidler, inkludert diuretika (som klortalidon og hydroklortiazid) og kalsiumkanalblokkere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Det er ikke nødvendig med initiell dosejustering av Ipreziv hos eldre pasienter (se punkt 5.2), men man kan vurdere å gi 20 mg som startdose hos svært gamle pasienter ( $\geq 75$  år), som kan være utsatt for hypotensjon.

### Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og terminal nyresykdom da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.4 og 5.2). Hemodialyse fjerner ikke azilsartan fra det store kretsløpet.

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

### Nedsatt leverfunksjon

Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og derfor er det ikke anbefalt brukt hos denne pasientgruppen (se punkt 4.4 og 5.2).

Da det er begrenset erfaring med bruk av Ipreziv hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon, anbefales det tett overvåking, og en startdose på 20 mg bør vurderes (se pkt. 5.2).

### Intravaskulær volumdepleksjon

Hos pasienter med mulig intravaskulær volumdepleksjon eller saltdepleksjon (f.eks. pasienter med oppkast, diaré eller som tar store doser diuretika), skal behandlingsinitiering med Ipreziv skje under tett medisinsk overvåking og en startdose på 20 mg bør vurderes (se punkt 4.4).

### Hjertesvikt

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med kongestiv hjertesvikt da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.4).

### Svart populasjon (av afrikansk opprinnelse)

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos den afrikanske populasjonen, selv om det er observert mindre reduksjoner i blodtrykket sammenlignet med ikke-afrikansk populasjon (se punkt 5.1). Dette har generelt vært tilfellet for andre angiotensin II-antagonister (AT<sub>1</sub>-antagonister) og hemmere av angiotensin-konverterende enzym (ACE). Opptitrering av Ipreziv og samtidig behandling for blodtrykkskontroll kan derfor være nødvendig hos pasienter av afrikansk opprinnelse.

### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Ipreziv hos barn og ungdom 0 til < 18 år har enda ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Ipreziv skal inntas peroralt og kan tas med eller uten mat (se punkt 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se punkt 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Ipreziv og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Aktivert renin-angiotensin-aldosteron-system

Hos pasienter hvor funksjonen til det vaskulære systemet og nyrene hovedsakelig avhenger av aktiviteten til renin-angiotensin-aldosteron-systemet (f.eks. pasienter med kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyrearteriestenose), har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, som angiotensinkonverterende enzym-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister, vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, sjeldnere, akutt nyresvikt. Muligheten for tilsvarende effekter kan ikke utelukkes med Ipreziv.

Forsiktighet bør utvises hos hypertensive pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kongestiv hjertesvikt eller nyrearteriestenose da det ikke er erfaring med bruk av Ipreziv hos disse pasientene (se punkt 4.2 og 5.2).

Kraftige blodtrykksreduksjoner hos pasienter med iskemisk kardiomyopati eller iskemisk cerebrovaskulær lidelse kan resultere i myokardinfarkt eller slag.

#### Dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Samtidig bruk av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er vist å gi økt risiko for hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt). Dobbel blokade av RAAS ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.5 og 5.1).

Dersom dobbel blokade vurderes som absolutt nødvendig, må det kun skje under overvåkning av spesialist og med hyppig og nøye oppfølging av nyrefunksjon, elektrolytter og blodtrykk. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

#### Nyretransplantasjon

Det er for tiden ingen erfaring med bruk av Ipreziv hos pasienter som nylig har gjennomgått nyretransplantasjon.

#### Nedsatt leverfunksjon

Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og derfor anbefales det ikke å bruke produktet i denne pasientgruppen (se punkt 4.2 og 5.2).

#### Hypotensjon hos pasienter med volum- og /eller saltdeplesjon

Hos pasienter med markert volum- og/eller salt-deplesjon (f.eks. pasienter med oppkast, diaré eller som tar store doser diuretika), kan symptomatisk hypotensjon oppstå etter behandlingsoppstart med Ipreziv. Hypovolemi skal korrigeres før administrering av Ipreziv, eller behandlingen bør starte under tett medisinsk overvåking og en startdose på 20 mg bør vurderes.

#### Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme renin-angiotensin-systemet. Derfor anbefales ikke bruk av Ipreziv hos disse pasientene.

#### Hyperkalemi

Basert på erfaring med bruk av andre legemidler som påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig bruk av Ipreziv og kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler som kan øke kaliumnivåene (f.eks. heparin), føre til økning i serumkalium hos pasienter med hypertensjon (se punkt 4.5). Hos eldre pasienter, pasienter med nedsatt nyrefunksjon, diabetikere og/eller pasienter med andre tilleggslidelser, er det økt risiko for hyperkalemi (som kan være dødelig). Overvåking av kalium bør foretas etter behov.

#### Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Spesiell forsiktighet er indisert hos pasienter med aorta- eller mitralklaffstenose, eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM).

#### Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister bør ikke startes under graviditet. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes (se pkt. 4.3 og 4.6).

## Litium

Som med andre angiotensin II-reseptorantagonister, anbefales ikke kombinasjonen av litium og Ipreziv (se punkt 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Samtidig bruk anbefales ikke

#### Litium

Reversibel økning i serumlitiumkonsentrasjonen og toksisitet er rapportert ved samtidig bruk av litium og angiotensinkonverterende enzym-hemmere. Det kan oppstå en lignende effekt med angiotensin II-reseptorantagonister. På grunn av mangel på erfaring med samtidig bruk av azilsartanmedoksomil og litium, anbefales ikke denne kombinasjonen. Hvis kombinasjonen anses å være nødvendig, anbefales nøye overvåking av serumlitiumnivået.

### Forsiktighet ved samtidig bruk

#### Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), inkludert selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre > 3 g/dag, og ikke-selektive NSAIDs

Når angiotensin II-reseptorantagonister administreres samtidig med NSAIDs (dvs. selektive COX-2-hemmere, acetylsalisylsyre (> 3 g/dag) og ikke-selektive NSAIDs), kan den antihypertensive effekten bli svekket. Videre kan samtidig bruk av angiotensin II-reseptorantagonister og NSAIDs føre til økt risiko for forverring av nyrefunksjonen og en økning i serumkalium. Derfor anbefales tilstrekkelig hydrering og overvåking av nyrefunksjonen i begynnelsen av behandlingen.

#### Kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium, og andre stoffer som kan øke kaliumnivåene

Samtidig bruk av kaliumsparende diuretika, kaliumtilskudd, salterstatninger som inneholder kalium eller andre legemidler (f.eks. heparin) kan øke kaliumnivåene. Overvåking av serumkalium bør foretas etter behov (se punkt 4.4).

### Ytterligere informasjon

Data fra kliniske studier har vist at dobbel blokade av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) ved kombinasjon av ACE-hemmere, angiotensin-II reseptorantagonister eller aliskiren er forbundet med høyere frekvens av bivirkninger som hypotensjon, hyperkalemi og nedsatt nyrefunksjon (inkludert akutt nyresvikt), sammenlignet med behandling med ett enkelt legemiddel som påvirker RAAS (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Det er ikke rapportert klinisk signifikante interaksjoner i studier med azilsartanmedoksomil eller azilsartan gitt samtidig med amlodipin, antacida, klortalidon, digoksin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin og warfarin.

Azilsartanmedoksomil hydrolyseres raskt til virkestoffet azilsartan ved hjelp av esteraser i magetarmkanalen og/eller under legemiddelabsorpsjon (se pkt. 5.2). *In vitro* studier indikerer at interaksjoner basert på esterasehemming er usannsynlig.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-reseptorantagonister er ikke anbefalt i første trimester av svangerskapet (se pkt. 4.4).  
I andre og tredje trimester av svangerskapet er behandling med AII-reseptorantagonister kontraindisert (se pkt. 4.3 og 4.4).

Det er ingen data fra bruk av Ipreziv hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Det er ikke tilstrekkelig epidemiologisk grunnlag for å konkludere med at eksponering for angiotensinkonverterende enzym-hemmere i første trimester fører til økt risiko for teratogenese, men en liten risiko kan ikke utelukkes. Det foreligger ikke kontrollerte epidemiologiske data for risikoen ved bruk av AII-reseptorantagonister, men lignende risiko kan eksistere for denne klassen legemidler. Med mindre videre bruk av AII-reseptorantagonister ansees som helt nødvendig, bør pasienter som planlegger graviditet, bytte til alternativ antihypertensiv behandling med en etablert sikkerhetsprofil for bruk under graviditet. Hvis graviditet blir påvist, bør behandling med AII-reseptorantagonister stanses umiddelbart, og hvis hensiktsmessig, alternativ behandling startes.

Det er kjent at eksponering for AII-reseptorantagonister i andre og tredje trimester kan medføre føtotoksisitet (nedsatt nyrefunksjon, oligohydramnion og forsinket bendannelse i skallen) og neonatal toksisitet (nyresvikt, hypotensjon og hyperkalemi) hos mennesker (se pkt. 5.3).

Ultralydundersøkelse for å undersøke nyrefunksjon og kalsium anbefales hvis fosteret har blitt eksponert for AII-reseptorantagonister i andre eller tredje trimester av svangerskapet.

Spedbarn bør observeres nøye for hypotensjon hvis moren har brukt AII-reseptorantagonister under svangerskapet (se pkt. 4.3 og 4.4).

### Amming

Etttersom det ikke finnes informasjon vedrørende bruk av Ipreziv ved amming, er Ipreziv ikke anbefalt, og det er ønskelig å benytte behandlingsalternativ med bedre etablert sikkerhetsprofil ved amming, spesielt ved amming av nyfødte eller for tidlig fødte spedbarn.

### Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om effekten Ipreziv har på fertilitet. Ikke-kliniske studier viste at azilsartan ikke ser ut til å påvirke fertilitet hos hann- og hunnrotter (se punkt 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på de farmakodynamiske egenskapene er det forventet at azilsartanmedoksomil vil ha en ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bruk av antihypertensiva bør det imidlertid tas hensyn til at det kan oppstå tilfeldig svimmelhet eller tretthet.

## 4.8 Bivirkninger

### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Ipreziv i doser på 20, 40 eller 80 mg har vært evaluert med hensyn til sikkerhet i kliniske studier hos pasienter behandlet i opp til 56 uker. I disse kliniske studiene var bivirkningene som ble forbundet med behandling med Ipreziv, hovedsakelig milde eller moderate, med en total forekomst lik placebo. Den vanligste bivirkningen var svimmelhet. Forekomsten av bivirkninger med Ipreziv var ikke påvirket av kjønn, alder eller rase.

### Oversikt over bivirkninger

Bivirkninger basert på sammenslåtte data (40 mg og 80 mg) er presentert under i henhold til organklasser og foretrukket terminologi. Disse er rangert etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1,000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), inkludert isolerte rapporter. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. I en placebokontrollert studie ble det rapportert bivirkninger av Ipreziv med lignende frekvens for dosen 20 mg som for dosene 40 og 80 mg.

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkninger</b>
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	Mindre vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Mindre vanlige	Diaré Kvalme
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige Sjeldne	Utslett, pruritus Angioødem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelspasmer
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Utmattelse Perifert ødem
Undersøkelser	Vanlige Mindre vanlige	Økt blodkreatinfosfokinase Økt blodkreatinin Økt urinsyre i blodet / hyperurikemi

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ved samtidig administrasjon av Ipreziv og klortalidon, økte frekvensen av blodkreatinin og hypotensjon økte mindre vanlig til vanlig.

Da Ipreziv ble administrert samtidig med amlodipin, økte frekvensen til perifert ødem fra mindre vanlig til vanlig, men var lavere enn for amlodipin alene.

### Undersøkelser

#### Serumkreatinin

Forekomsten av forhøyet serumkreatinin etter behandling med Ipreziv var omtrent som for placebo i de randomiserte placebokontrollerte monoterapistudiene. Samtidig administrasjon av Ipreziv og diuretika, som klortalidon, resulterte i en høyere forekomst av kreatininøkninger, en observasjon som er i overensstemmelse med effekten til andre angiotensin II-reseptorantagonister og angiotensin konverterende enzym-hemmere. Ved samtidig administrasjon av Ipreziv og diuretika var økningene i serumkreatinin assosiert med større reduksjoner i blodtrykket sammenlignet med monoterapi alene. Mange av disse økningene var forbigående eller ikke-progressive mens individene fortsatte å motta behandling. Etter at behandlingen ble avsluttet, var størsteparten av økningene som ikke var ferdigbehandlet reversible, mens kreatininnivåene til de fleste individene returnerte til baseline eller verdier nær baseline.

#### Urinsyre

Små gjennomsnittsokninger av serumurinsyre er observert med Ipreziv (10,8  $\mu\text{mol/l}$ ) sammenlignet med placebo (4,3  $\mu\text{mol/l}$ ).

### Hemoglobin og hematokrit

Små reduksjoner av hemoglobin og hematokrit (gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis ca. 3 g/l og 1 volumprosent) ble observert i placebokontrollerte monoterapistudier. Denne effekten er også sett med andre hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Basert på farmakologiske vurderinger er det viktigste symptomet på en overdose sannsynligvis symptomatisk hypotensjon og svimmelhet. Under kontrollerte kliniske studier med friske frivillige, ble doser på opptil 320 mg Ipreziv administrert én gang daglig i 7 dager og ble godt tolerert.

### Behandling

Hvis det oppstår symptomatisk hypotensjon, skal støttende behandling gis og vitale tegn overvåkes.

Azilsartan fjernes ikke ved dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Angiotensin II-antagonister, usammensatte  
ATC-kode: C09CA09

### Virkningsmekanisme og farmakodynamisk effekt

Azilsartanmedoksomil er et peroralt, aktivt prodrug som konverteres raskt til det virkestoffet azilsartan, som selektivt motvirker effektene til angiotensin II ved å blokkere bindingen til AT<sub>1</sub>-receptoren i flere vev (se punkt 5.2). Angiotensin II er det viktigste pressorstoffet i renin-angiotensin-systemet, med effekter som inkluderer vasokonstriksjon, stimulering av syntese og frigjøring av aldosteron, hjertestimulering og reabsorpsjon av natrium i nyrene.

Blokkering av AT<sub>1</sub>-receptoren hemmer den negativt regulerende feedbackmekanismen for angiotensin II ved renin-utskillelse, men den resulterende økningen i plasma-renin-aktivitet og angiotensin II-sirkulerende nivåer overvinnes ikke den antihypertensive effekten av azilsartan.

### Essensiell hypertensjon

I sju dobbeltblindstudier ble totalt 5941 pasienter (hvor 3672 fikk Ipreziv, 801 fikk placebo og 1468 fikk aktivt, sammenlignende preparat) evaluert. Totalt var 51 % av pasientene menn og 26 % var 65 år eller eldre (5 %  $\geq$  75 år), 67 % var hvite og 19 % var av afrikansk opprinnelse.

Ipreziv ble sammenlignet med placebo og aktive komparatorer i to randomiserte, dobbeltblinde 6-ukers studier. Blodtryksreduksjoner sammenlignet med placebo basert på 24-timers gjennomsnittlig blodtrykk ved ambulatorisk blodtrykkmåling (ABTM) og kliniske blodtrykkmålinger fra begge studiene, er vist i nedenstående tabell. I tillegg resulterte Ipreziv 80 mg i signifikant større reduksjoner av SBT enn de høyeste godkjente dosene med olmesartanmedoksomil og valsartan.



	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
<b>Primært endepunkt:</b>						
<b>24-timers gjennomsnittlig SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg)</b>						
<b>Studie 1</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
<b>Studie 2</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
<b>Viktige sekundære endepunkt:</b>						
<b>Klinisk SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg) (LOCF)</b>						
<b>Studie 1</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
<b>Studie 2</b>						
<b>Endring fra BL</b>	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartanmedoksomil, LS = minste kvadrater ("least squares"), LOCF = last observation carried forward

\* Signifikant forskjell vs. placebo på 0,05-nivå innenfor rammen av trinnvis analyse

† Signifikant forskjell vs. sammenlignende preparat(er) på 0,05-nivå innenfor rammen av trinnvis analyse

# Maksimum dose oppnådd i studie 2. Doser ble tvangstitrert ved uke 2 fra 20 til 40 mg og 40 til 80 mg for Ipreziv, og henholdsvis 20 til 40 mg og 160 til 320 mg for olmesartanmedoksomil og valsartan

I disse to studiene omfattet de klinisk viktige og vanligste bivirkninger svimmelhet, hodepine og dyslipidemi. For henholdsvis Ipreziv, olmesartanmedoksomil og valsartan ble svimmelhet observert med en forekomst på 3,0 %, 3,3 % og 1,8 %, hodepine ved 4,8 %, 5,5 % og 7,6 %, og dyslipidemi ved 3,5 %, 2,4 % og 1,1 %.

Den blodtrykksnedsettende effekten til Ipreziv ble opprettholdt ved langvarig behandling i aktive komparatorstudier med enten valsartan eller ramipril. Ipreziv ga lavere forekomst av hoste (1,2 %) sammenlignet med ramipril (8,2 %).

Den antihypertensive effekten til Ipreziv oppstod innen de første 2 ukene med dosering hvor full effekt ble oppnådd innen 4 uker. Den blodtrykksnedsettende effekten til Ipreziv ble også opprettholdt gjennom hele doseringsintervallet på 24 timer. Det placebokorrigerede topp-til-bunn-forholdet for SBT og DBT var ca. 80 % eller høyere.

Tilbakevendende hypertensjon ble ikke observert etter brå seponering av Ipreziv-behandling etter 6 måneders behandling.

Det ble ikke observert generelle forskjeller i sikkerhet og effekt mellom eldre pasienter og yngre pasienter, men større følsomhet for blodtrykksenkende effekter hos noen eldre individer kan ikke utelukkes (se punkt 4.2). Som for andre angiotensin II-reseptorantagonister og angiotensinkonverterende enzym-hemmere, var den antihypertensive effekten lavere hos pasienter av afrikansk opprinnelse (vanligvis en lav-renin-populasjon).

Samtidig administrasjon av Ipreziv 40 og 80 mg og en kalsiumkanalblokker (amlodipin) eller et diuretikum av tiazid-typen (klortalidon) resulterte i ytterligere blodtrykksreduksjoner sammenlignet med det andre antihypertensive legemidlet alene. Doseavhengige bivirkninger, inkludert svimmelhet, hypotensjon og økning i serumkreatinin var hyppigere observert ved samtidig administrasjon av diuretika sammenlignet med Ipreziv alene, mens hypokalemi var mindre hyppig observert sammenlignet med diuretika alene.

Fordelaktige effekter av Ipreziv på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet og skade på målorgan er foreløpig ukjent.

#### Effekt på kardial repolarisering

En grundig QT/QTc-studie ble utført for å vurdere Iprezivs mulige evne til å forlenge QT/QTc-intervallet hos friske frivillige. Det var ingen bevis på QT/QTc-forlengelse ved en dose på 320 mg Ipreziv.

#### Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ipreziv i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen med hensyn til hypertensjon (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

#### Ytterligere informasjon

Kombinert bruk av en ACE-hemmer og en angiotensin-II reseptorantagonist ble undersøkt i to store randomiserte kontrollerte studier (ONTARGET («ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial») og VA NEPHRON-D («The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes»)).

ONTARGET-studien ble gjennomført hos pasienter med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sykdom i sykehistorien, eller type 2 diabetes mellitus med påvist organskade. Pasientene i VA NEPHRON-D-studien hadde type 2 diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studiene viste ingen signifikant gunstig effekt på renale og/eller kardiovaskulære hendelser og dødelighet, men det ble sett økt risiko for hyperkalemi, akutt nyreskade og/eller hypotensjon sammenlignet med monoterapi. Resultatene er også relevante for andre ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister pga. at disse har lignende farmakodynamiske egenskaper. ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

Hensikten med ALTITUDE-studien («Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints») var å undersøke fordelene ved å legge aliskiren til standardbehandling med en ACE-hemmer eller en angiotensin-II reseptorantagonist hos pasienter med type 2 diabetes mellitus og enten kronisk nyresykdom, kardiovaskulær sykdom, eller begge. Studien ble avsluttet tidlig pga. økt risiko for uønskede hendelser. Antall kardiovaskulære dødsfall og slag var høyere i aliskirengruppen enn i placebogruppen, og bivirkninger og alvorlige bivirkninger under spesiell oppfølging (hyperkalemi, hypotensjon og nyreskade) ble hyppigere rapportert i aliskirengruppen enn i placebogruppen.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter peroral administrasjon, hydrolyseres azilsartanmedoksomil raskt til virkestoffet azilsartan i magetarmkanalen og/eller under absorpsjon. Basert på *in vitro* studier er karboksymetylenbutenolidase involvert i hydrolysen i tarmen og leveren. Plasmaesteraser er i tillegg involvert i hydrolysen av azilsartanmedoksomil til azilsartan.

#### Absorpsjon

Den estimerte absolutte perorale biotilgjengeligheten til azilsartanmedoksomil basert på plasmanivået til azilsartan, er ca. 60 %. Etter peroral administrasjon av azilsartanmedoksomil nås maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) for azilsartan innen 1,5 til 3 timer. Mat påvirker ikke biotilgjengeligheten til azilsartan (se punkt 4.2).

### Distribusjon

Distribusjonsvolumet til azilsartan er ca. 16 liter. Azilsartan er sterkt bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsakelig serumalbumin. Proteinbindingen er konstant ved plasmakonsentrasjoner av azilsartan godt over området som oppnås med anbefalte doser.

### Metabolisme

Azilsartan metaboliseres til to primære metabolitter. Hovedmetabolitten i plasma dannes ved O-dealkylering, kalt metabolitt M-II, og underordnede metabolitter dannes ved dekarboksylering, kalt metabolitt M-I. Systemisk eksponering for hovedmetabolitten og underordnede metabolitter i mennesker var henholdsvis ca. 50 % og mindre enn 1 % enn eksponeringen for azilsartan. M-I og M-II bidrar ikke til den farmakologiske aktiviteten til Ipreziv. Enzymet som er hovedansvarlig for azilsartanmetabolisme er CYP2C9.

### Eliminering

Etter en peroral dose <sup>14</sup>C-merket azilsartanmedoksomil, ble ca. 55 % av radioaktiviteten gjenfunnet i feces og ca. 42 % i urin, hvor 15 % av dosen ble utskilt i urin som azilsartan. Halveringstiden til azilsartan er ca. 11 timer og nyre-clearance er ca. 2,3 ml/min. Steady-state nivå av azilsartan oppnås innen 5 dager og det oppstår ingen akkumulering i plasma ved gjentatt dosering én gang daglig.

### Linearitet/ikke-linearitet

Doseproporsjonalitet ved eksponering ble etablert for azilsartan i azilsartanmedoksomils doseområde på 20 mg til 320 mg etter en enkeltdose eller flere doseringer.

### Karakteristika hos spesifikke pasientgrupper

#### Pediatrik populasjon

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke undersøkt hos barn under 18 år.

#### Eldre

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for unge (18-45 år) og eldre (65-85 år) pasienter.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var total azilsartan-eksponering (AUC) økt med +30 %, +25 % og +95 %. Ingen økning (+5 %) ble observert hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk dialyse. Det er imidlertid ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se punkt 4.2). Hemodialyse fjerner ikke azilsartan fra det store kretsløpet.

#### Nedsatt leverfunksjon

Administrasjon av Ipreziv i opptil 5 dager hos individer med lett (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsatt leverfunksjon, resulterte i en mild økning i azilsartan-eksponering (1,3-1,6 ganger økning i AUC, se punkt 4.2). Ipreziv er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

#### Kjønn

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for menn og kvinner. Det er ikke behov for dosejustering basert på kjønn.

#### Rase

De farmakokinetiske egenskapene til azilsartan er ikke signifikant forskjellig for hvit populasjon og populasjon av afrikansk opprinnelse. Det er ikke behov for dosejustering basert på rase.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske sikkerhetsstudier ble azilsartanmedoksomil og M-II, hovedmetabolitten hos menneske, undersøkt for toksisitet ved gjentatt dosering, reproduksjons- og utviklingstoksisitet, mutagenitet og karsinogenitet.

I toksisitetsstudier ved gjentatt dosering forårsaket eksponeringsdoser tilsvarende det kliniske terapiområdet, reduserte røde blodcelleparametere, forandringer i hemodynamikken til lever og nyre, samt økt serumkalium i normotensive dyr. Disse effektene, som ble forhindrede ved peroralt saltløsningstilskudd, har ikke klinisk betydning ved behandlingen av hypertensjon.

Hos rotter og hunder ble det observert økt plasma-renin-aktivitet og hypertrofi/hyperplasi i jukstaklomerulære celler i nyrene. Disse endringene, som også er en klasseeffekt av angiotensinkonverterende enzym-hemmere og andre angiotensin II-reseptorantagonister, ser ikke ut til å ha klinisk betydning.

Azilsartan og M-II krysset placenta og ble funnet i fostre til drektige rotter og ble utskilt i melken til diegivende rotter. I reproduksjons- og utviklingstoksitetsstudier var det ingen effekter på fertilitet hos verken hanner eller hunner. Det er ingen bevis på en teratogen effekt, men dyrestudier indikerte en viss fare for postnatal utvikling av avkommet, som lavere kroppsvekt, lett forsinket fysisk utvikling (forsinket fortann, løsning av ytterøret, åpning av øyne), og høyere mortalitet.

Azilsartan og M-II viste ingen tegn på mutagenitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier og ingen bevis på karsinogenitet hos rotter og mus.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Liste over hjelpestoffer

Mannitol (E421)  
Fumarsyre (E297)  
Natriumhydroksid  
Hydroksypropylcellulose (E463)  
Krysskarmellosenatrium  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)  
Magnesiumstearat (E572)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.  
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Kartonger som inneholder aluminium-blisterpakninger med tørkemiddel.

Pakningsstørrelser:

Én blisterpakning inneholder enten 14 tabletter eller 15 tabletter.

14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

7. desember 2011

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

**VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Takeda Ireland Ltd.  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co Wicklow  
Irland

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date List) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

## D. ANDRE VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan det sendes inn samtidig.

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



**A. MERKING**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 20 mg tabletter  
azilsartanmedoksomil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 20 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
90 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ipreziv 20 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKNINGSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blisterpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 20 mg tabletter  
azilsartanmedoksomil

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 40 mg tabletter  
azilsartanmedoksomil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 40 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
90 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ipreziv 40 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKNINGSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blisterpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 40 mg tabletter  
azilsartanmedoksomil

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**Kartong**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 80 mg tabletter  
azilsartanmedoksomil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 80 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 tabletter  
28 tabletter  
30 tabletter  
56 tabletter  
90 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.



**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danmark

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ipreziv 80 mg

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKNINGSPAKNINGER (BLISTER)**

**Blisterpakning**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ipreziv 80 mg tabletter  
azilsartanmedoksomil

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Takeda Logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

## PAKNINGSVEDLEGG: INFORMASJON TIL BRUKEREN

**Ipreziv 20 mg tabletter**  
**Ipreziv 40 mg tabletter**  
**Ipreziv 80 mg tabletter**  
azilsartanmedoksomil

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakkingsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakkingsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakkingsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakkingsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ipreziv er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ipreziv
3. Hvordan du bruker Ipreziv
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ipreziv
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### 1. HVA IPREZIV ER, OG HVA DET BRUKES MOT

Ipreziv inneholder et virkestoff som kalles azilsartanmedoksomil og som tilhører en gruppe legemidler som kalles angiotensin II-reseptorantagonister (AIIARs). Angiotensin II er et stoff som forekommer naturlig i kroppen og som fører til at blodkarene trekker seg sammen og dermed øker blodtrykket. Ipreziv blokkerer denne effekten, slik at blodkarene slapper av og dette hjelper til med å senke blodtrykket.

Dette legemidlet brukes ved behandling av høyt blodtrykk (essensiell hypertensjon) hos voksne pasienter (over 18 år).

### 2. HVA DU MÅ VITE FØR DU BRUKER IPREZIV

**Bruk IKKE Ipreziv hvis du**

- er **allergisk** (overfølsom) overfor azilsartanmedoksomil eller et av de andre innholdsstoffene i Ipreziv (se punkt 6).
- er **mer enn 3 måneder gravid**. (Det er også best å unngå Ipreziv tidlig i svangerskapet - se avsnittet om graviditet).
- har diabetes eller nedsatt nyrefunksjon, og du får behandling med et legemiddel mot høyt blodtrykk som inneholder aliskiren.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Informér legen din før du bruker (eller mens du bruker) Edardi hvis du

- har nyreproblemer
- er på dialyse eller nylig har hatt nyretransplantasjon

- har alvorlig leversykdom
- har hjerteproblemer (inkludert hjertesvikt, nylig hjerteinfarkt)
- har hatt slag
- har lavt blodtrykk eller føler deg svimmel eller ør
- kaster opp, nylig har hatt kraftig oppkast eller har diaré
- har forhøyet kaliumnivå i blodet
- har en sykdom i binyrene som kalles primær hyperaldosteronisme
- er blitt fortalt at du har en innsnevring på hjerteklaffene (kalt "aorta- eller mitralklaffstenose") eller at tykkelsen på hjertemuskelen er unormalt forstørret (kalt "obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati").
- du bruker noen av følgende legemidler mot høyt blodtrykk:
  - o en ACE-hemmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), særlig hvis du har diabetisk nyresykdom
  - o aliskiren

Legen din kan utføre regelmessige kontroller av nyrefunksjonen din, blodtrykket og nivået av elektrolytter (f.eks. kalium) i blodet ditt.

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Ipreziv».

Du må informere legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Ipreziv er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må IKKE benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnitt om graviditet).

Som for alle legemidler som er angiotensin II-reseptorantagonister, kan azilsartan være mindre effektiv i å senke blodtrykket hos pasienter av afrikansk opprinnelse.

### **Barn og ungdom**

Det er ingen erfaring med bruk av Ipreziv hos barn eller ungdom under 18 år. Ipreziv bør derfor ikke gis til barn eller ungdom.

### **Andre legemidler og Ipreziv**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Ipreziv kan påvirke virkningen til noen andre legemidler og noen legemidler kan påvirke virkningen til Ipreziv.

Du skal spesielt informere legen din hvis du tar noen av de følgende legemidlene:

- Litium (et legemiddel mot psykiske lidelser)
- Ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAIDs), som ibuprofen, diklofenak eller celecoxib (smerte- og betennelsesdempende legemidler)
- Aspirin (acetylsalisylsyre) hvis du tar mer enn 3 g per dag (smerte- og betennelsesdempende legemiddel)
- Legemidler som øker kaliumnivået i blodet. Disse omfatter kaliumtilskudd, kaliumsparende medisiner (visse "vann drivende tabletter") eller salterstatninger som inneholder kalium
- Heparin (et blodfortynnende legemiddel)
- Diuretika (vann drivende tabletter)
- Aliskiren eller andre legemidler som reduserer blodtrykket angiotensinkonverterende enzymhemmere eller angiotensin II reseptor antagonist, som enalapril, lisinopril, ramipril eller velsartan, telmisartan, irbesartan.

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler:

hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Ipreziv» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

## **Graviditet og amming**

### **Graviditet**

Du må informere legen din dersom du tror du er gravid (eller om du tror du kan komme til å bli gravid). Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte med Ipreziv før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Ipreziv.

Ipreziv er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må IKKE benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt etter graviditetens tredje måned.

### **Amming**

Informér legen din dersom du ammer eller skal begynne å amme. Ipreziv er ikke anbefalt for mødre som ammer, og legen din vil kanskje velge en annen behandling for deg dersom du ønsker å amme, spesielt hvis barnet er nyfødt eller ble født for tidlig.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det er usannsynlig at Ipreziv har en effekt på kjøring eller bruk av maskiner. Noen personer kan imidlertid føle trøtthet eller svimmelhet når de tar Ipreziv, og hvis dette skjer med deg, skal du ikke kjøre eller bruke noen verktøy eller maskiner.

## **3. HVORDAN DU BRUKER IPREZIV**

Bruk alltid Ipreziv slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det er viktig at du tar Ipreziv hver dag.

Ipreziv inntas via munnen (oralt). Ta tablett med rikelig med vann.

Du kan ta Ipreziv med eller uten mat.

- Vanlig startdose er 40 mg én gang om dagen. Legen din kan øke denne dosen til maksimum 80 mg én gang daglig avhengig av blodtrykkrespons.
- For svært gamle pasienter (75 år og eldre) kan legen anbefale en lavere startdose på 20 mg én gang om dagen.
- Hvis du har mild eller moderat leversykdom, kan legen din anbefale en lavere startdose på 20 mg én gang om dagen.
- For pasienter som nylig har mistet kroppsvæsker f.eks. ved oppkast eller diaré, eller ved at de har tatt vanndrivende tabletter, kan legen anbefale en lavere startdose på 20 mg én gang om dagen.
- Hvis du har andre samtidige sykdommer som alvorlig nyresykdom eller hjertesvikt, vil legen din bestemme den best egnede startdosen.

En blodtrykksreduksjon vil være målbar innen 2 uker etter behandlingsstart, og den fulle virkningen av dosen din vil kunne ses etter 4 uker.

### **Dersom du tar for mye av Ipreziv**

Kontakt legen din umiddelbart hvis du tar for mange tabletter, eller hvis noen andre tar legemidlet ditt. Du kan føle deg ør eller svimmel hvis du tar mer enn du skal.

### **Dersom du har glemt å ta Ipreziv**

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta bare neste dose til vanlig tid.

### **Dersom du avbryter behandling med Ipreziv**

Hvis du slutter å ta Ipreziv, kan blodtrykket stige igjen. Du skal derfor ikke avbryte behandlingen med Ipreziv uten først å ha snakket med legen din om alternativ behandling.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle legemidler, kan Ipreziv forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**AVBRYT behandlingen med Ipreziv og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du har noen av de følgende allergiske reaksjonene, som forekommer sjeldent (hos færre enn 1 av 1000 personer):**

- Vanskeligheter med å puste eller svelge, eller hevelse i ansiktet, lepper, tunge og/eller hals (angioødem)
- Kløe og knopper i huden.

Andre mulige bivirkninger omfatter:

**Vanlige bivirkninger som rammer færre enn 1 av 10 personer:**

- Svimmelhet
- Diaré
- Økt blodkreatinfosfokinase (en indikator på muskelskade).

**Mindre vanlige bivirkninger som rammer færre enn 1 av 100 personer:**

- Lavt blodtrykk, som kan gjøre at du føler deg ør eller svimmel
- Tretthetsfølelse
- Hevelse i hendene, anklene eller føttene (perifert ødem)
- Hudutslett og kløe
- Kvalme
- Muskelspasmer
- Økt serumkreatinin i blodet (en indikator på nyrefunksjon)
- Økt urinsyre i blodet (en indikator på nyrefunksjon).

**Sjeldne bivirkninger som rammer færre enn 1 av 1000 personer:**

- Endringer i blodprøveresultater, inkludert redusert nivå av et protein i de røde blodlegemene (hemoglobin).

Ved samtidig bruk av Ipreziv og klortalidon (vanndrivende tablett) er høyere nivåer av visse kjemikalier i blodet (som kreatinin), som er indikatorer på nyrefunksjon, en vanlig observasjon (hos færre enn 1 av 10 brukere). Lavt blodtrykk er også vanlig.

Hevelse i hendene, anklene eller føttene er vanligere (hos færre enn 1 av 10 brukere) når Ipreziv brukes sammen med amlodipin (en kalsiumkanalblokker for behandling av hypertensjon) enn når Ipreziv tas alene (færre enn 1 av 100 brukere). Hyppigheten av denne bivirkningen er størst når amlodipin tas alene.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. HVORDAN DU OPPBEVARER IPREZIV

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Ipreziv etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar Ipreziv i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som ikke er nødvendig lenger, skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. INNHOLDET I PAKNINGEN OG YTTERLIGERE INFORMASJON

### Sammensetning av Ipreziv

- **Virkestoffet** er azilsartanmedoksomil (som kaliumsalt) enten 20 mg, 40 mg eller 80 mg
- **Andre innholdsstoffer** er mannitol, fumarsyre, natriumhydroksid, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose og magnesiumstearat.

### Hvordan Ipreziv ser ut og innholdet i pakningen

Ipreziv er hvite, runde tabletter, preget med "ASL" på én side og "20", "40" eller "80" på den andre.

Ipreziv leveres i blisterpakninger, hvor hver blisterpakning inneholder enten 14 tabletter eller 15 tabletter, i esker som inneholder:

- 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter for 20 mg tabletter
- 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter for 40 mg tabletter
- 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter for 80 mg tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

#### Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

#### България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

#### Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com



**Česká republika**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg