

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ipreziv 20 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 20 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita till nästan vita runda tabletter, 6,0 mm i diameter, med "ASL" inpräglad på ena sidan och "20" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipreziv är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos är 40 mg en gång dagligen. Dosen kan höjas till högst 80 mg en gång dagligen för patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med den lägre dosen.

Nära maximal ("near-maximal") blodtryckssänkande effekt uppnås efter två veckor och maximal effekt efter fyra veckor.

Om blodtrycket inte kontrolleras tillräckligt med enbart Ipreziv kan blodtrycket sänkas ytterligare om Ipreziv ges samtidigt med andra blodtryckssänkande läkemedel, inklusive diuretika (som klortalidon eller hydroklortiazid) eller kalciumantagonister (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (65 år och äldre)

Ingen initial dosjustering krävs med Ipreziv för äldre patienter (se avsnitt 5.2), man kan även överväga att ge 20 mg som startdos till mycket gamla (≥ 75 år) som kan ha risk för hypotension.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas hos hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion och med terminal njursjukdom eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hemodialys avlägsnar inte azilsartan från den systemiska cirkulationen. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Då det finns begränsad erfarenhet av att använda Ipreziv hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas noggrann övervakning och man bör överväga att ge 20 mg som startdos (se avsnitt 5.2).

Intravaskulär volymförlust

För patienter med potentiell intravaskulär volym- eller saltförlust (t.ex. patienter med kräkningar, diarré eller som tar höga doser av diuretika) bör Ipreziv initieras under noggrann medicinsk övervakning och man kan överväga att ge 20 mg som startdos (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

Försiktighet bör iaktas hos patienter med hjärtsvikt eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Svarta patienter

Ingen dosjustering krävs för svarta patienter, även om mindre sänkning av blodtrycket observeras jämfört med icke-färgade patienter (se avsnitt 5.1). Detta har gällt generellt för andra angiotensin II-receptorantagoister (AT₁) och angiotensin converting enzym-hämmare. Följaktligen kan upptitrering av Ipreziv och samtidig tilläggsbehandling krävas oftare för att kontrollera blodtrycket hos svarta patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Ipreziv hos barn och ungdomar 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ipreziv ska intas oralt och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Ipreziv och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Aktiverat renin-angiotensin-aldosteron

Hos patienter vars vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen beror på aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med hjärtsvikt, gravt nedsatt njurfunktion eller njurartärstenos) har behandling med läkemedel som påverkar detta system, som angiotensin converting enzym-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt. Det kan inte uteslutas att liknande effekter uppträder med Ipreziv.

Försiktighet bör iaktas hos hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt eller njurartärstenos eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Alltför stort blodtrycksfall hos patienter med ischemisk kranskärlssjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom kan leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Njurtransplantation

Det finns för närvarande ingen erfarenhet från användning av Ipreziv hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hypotoni hos patienter med volym- och/eller saltförlust

Hos patienter med uttalad volym- och/eller saltförlust (t.ex. patienter med kräkningar, diarré eller som tar höga doser av diuretika) kan symptomatisk hypotoni förekomma efter att behandling med Ipreziv initierats. Hypovolemi bör åtgärdas före administrering av Ipreziv eller behandlingen ska inledas under noggrann medicinsk övervakning och överväga en startdos på 20 mg.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism reagerar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Därför rekommenderas inte användning av Ipreziv till dessa patienter.

Hyperkalemi

Baserat på erfarenhet vid användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig användning av Ipreziv och kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t.ex. heparin) medföra höjning av serumkalium hos hypertensiva patienter (se avsnitt 4.5). Hos äldre, patienter med njurinsufficiens, diabetespatienter och/eller hos patienter med andra komorbiditeter ökar risken för hyperkalemi, vilket kan vara dödligt. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Särskild försiktighet ska iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-

receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Litium

Liksom för andra angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte kombinationen med litium och Ipreziv (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och angiotensin converting enzym-hämmare. En liknande verkan kan förekomma med angiotensin II-receptorantagonister. På grund av att erfarenheter saknas av samtidig användning av azilsartanmedoxomil och litium, rekommenderas inte denna kombination. Visar sig kombinationen vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av litiumnivåerna i serum.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra > 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

När angiotensin II-receptorantagonister administreras samtidigt med NSAID (dvs. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten minska. Dessutom kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och höjning av serumkalium. Därför rekommenderas adekvat hydrering och kontroll av njurfunktionen när behandlingen inleds.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel innehållande kalium och andra ämnen som kan höja kaliumnivåerna

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel innehållande kalium eller andra läkemedel (t.ex. heparin) kan höja kaliumnivåerna. Kontroll av serumkalium bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

Ytterligare upplysningar

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats i studier med azilsartanmedoxomil eller azilsartan som getts med amlodipin, antacida, klortalidon, digoxin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin eller warfarin.

Azilsartanmedoxomil hydrolyseras snabbt till sin aktiva del azilsartan av esteraser i mag-tarmkanalen och/eller under absorptionen (se avsnitt 5.2). *In vitro*-studier tyder på att interaktioner baserade på hämning av esteraser är osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).

Angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inga data från användning av Ipreziv hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av angiotensin converting enzymhämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-receptorantagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister omedelbart avbrytas och om så är lämpligt bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har tagit angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Ipreziv under amning finns, rekommenderas inte Ipreziv utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekten av Ipreziv på human fertilitet. Pre-kliniska studier har visat att azilsartan inte föreföll påverka manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på azilsartan medoxomils farmakodynamiska egenskaper förväntas det ha försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör emellertid tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet kan förekomma vid användning av något läkemedel mot hypertoni.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ipreziv i doser på 20, 40 och 80 mg har utvärderats avseende säkerhet i kliniska studier hos patienter som behandlats i upp till 56 veckor. I dessa kliniska studier var biverkningar med koppling till behandling med Ipreziv vanligen milda eller måttliga, med en total frekvens liknande den för placebo. Den vanligaste biverkningen var yrsel. Förekomsten av biverkningar med Ipreziv påverkades inte av kön, ålder eller ras.

Biverkningstabell

Biverkningar baserade på sammanslagna data (40 och 80 mg-doser) är listade nedan enligt organsystem och föreslagen term. De är ordnade efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enskilda rapporter. Inom varje frekvensområde

presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar för Ipreziv med dosen 20 mg rapporterades med en liknande frekvens som för 40 och 80 mg doser i en placebokontrollerad studie.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
Blodkärll	Mindre vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga	Diarré Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga Sällsynta	Utslag, klåda Angioödem
Muskoskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Trötthet Perifera ödem
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas
	Mindre vanliga	Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd urinsyra i blod / Hyperurikemi

Beskrivning av vissa biverkningar

När Ipreziv gavs samtidigt med klortalidon ökade förekomsten av kreatinin i blodet och frekvensen av hypotoni ökade från mindre vanliga till vanliga.

När Ipreziv gavs samtidigt med amlodipin ökade förekomsten av perifera ödem från mindre vanliga till vanliga, men var lägre än med enbart amlodipin.

Undersökningar

Serumkreatinin

Förekomsten av förhöjt serumkreatinin i randomiserade placebokontrollerade monoterapeutiska studier efter behandling med Ipreziv var jämförbar med placebo. Samtidig administrering av Ipreziv med diuretika som klortalidon medförde högre frekvens av förhöjt kreatinin, en observation som överensstämde med den för andra angiotensin II-receptorantagonister och angiotensin convertning enzym-hämmare. Ökningen av serumkreatinin som sågs när Ipreziv administrerades samtidigt med diuretika åtföljdes av större blodtryckssänkning jämfört med intag av ett enda läkemedel. Många av dessa förhöjningar var övergående eller icke-progressiva medan försökspersonerna fortsatte få behandling. Efter avslutad behandling hade majoriteten av de förhöjningar som kvarstod under behandlingen återgått. Kreatininnivåerna återgick för de flesta försökspersoner till utgångsvärdena eller nära dessa.

Urinsyra

Liten genomsnittlig ökning av urinsyra i serum observerades med Ipreziv (10,8 mikromol/l) jämfört med placebo (4,3 mikromol/l).

Hemoglobin och hematokrit

Begränsade minskningar av hemoglobin och hematokrit (genomsnittlig minskning på ca 3 g/l respektive en volymprocent) observerades i placebokontrollerade monoterapi studier. Denna effekt noteras också med andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**

4.9 Överdoser

Symptom

Utifrån farmakologiska överväganden är sannolikt symptomatisk hypotoni och yrsel de vanligaste symtomen av överdosering. Vid kontrollerade kliniska studier hos friska försökspersoner administrerades Ipreziv en gång per dag i doser på upp till 320 mg i sju dagar och tolererades väl.

Hantering

Skulle symptomatisk hypotoni förekomma bör understödande behandling sättas in och vitala funktioner övervakas.

Azilsartan avlägsnas inte med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, rena
ATC-kod: C09CA09

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Azilsartanmedoxomil är en oralt aktiv prodrug som snabbt omvandlas till den verksamma delen azilsartan, som selektivt blockerar verkan av angiotensin II genom att hindra dess bindning till AT₁-receptorn i flera vävnader (se avsnitt 5.2). Angiotensin II är renin-angiotensinsystemets huvudsakliga blodtrycksreglerande del med effekter som bland annat vasokonstriktion, stimulering av syntes och utsöndring av aldosteron, hjärtstimulering samt reabsorption av natrium i njurarna.

Genom att blockera AT₁-receptorn hämmas den negativa återkopplingen av angiotensin II på reninutsöndringen, men den förhöjda reninaktivitet i plasma och cirkulerande angiotensin II nivåer som åtföljs därav övervinns inte av azilsartans blodtryckssänkande effekt.

Essentiell hypertoni

I sju dubbelblinda kontrollerade studier bedömdes totalt 5 941 patienter (3 672 fick Ipreziv, 801 fick placebo och 1 468 fick aktivt jämförande läkemedel). Totalt var 51 % av patienterna män och 26 % var 65 år eller äldre (5 % ≥ 75 år). 67 % var vita och 19 % svarta.

I två 6 veckors randomiserade, dubbelblinda studier jämfördes Ipreziv med placebo och aktivt jämförande läkemedel. Blodtryckssänkningen jämfört med placebo baserat på 24-timmars genomsnittlig ambulatorisk blodtrycksmätning (ABPM) och sittande blodtrycksmätning utförd på klinik visas i tabell nedan för båda studierna. Ipreziv 80 mg gav dessutom signifikant större sänkning av (SBP) än den högsta godkända dosen av olmesartan medoxomil och valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primärt effektmått: 24-timmars genomsnittligt SBP: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Förändring från utgångsläge	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Förändring från utgångsläge	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Huvudsaklig sekundärt effektmått: Systoliskt blodtryck på klinik: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Förändring från utgångsläge	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Förändring från utgångsläge	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = least squares (minsta kvadratmetoden), LOCF = last observation carried forward

* Signifikant skillnad jämfört med placebo vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen

† Signifikant skillnad jämfört med jämförelsesubstans/-er vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen

Maxdos som uppnåtts i studie 2. Doserna upptitrerades vecka 2 från 20 till 40 mg och från 40 till 80 mg för Ipreziv respektive från 20 till 40 mg och från 160 till 320 mg för olmesartan medoxomil och valsartan.

I dessa två studier, inkluderades de kliniskt viktigaste och vanligaste biverkningarna som yrsel, huvudvärk och dyslipidemi. För Ipreziv, olmesartan medoxomil och valsartan observerades yrsel med en incidens på 3,0 % respektive 3,3 % och 1,8 %, för huvudvärk 4,8 %, 5,5 % och 7,6 % och dyslipidemi 3,5 %, 2,4 % och 1,1 %.

I studien med aktivt jämförande läkemedel med antingen valsartan eller ramipril kvarstod den blodtryckssänkande effekten med Ipreziv vid långtidsbehandling. Förekomst av hosta var lägre med Ipreziv (1,2 %) jämfört med ramipril (8,2 %).

Den blodtryckssänkande effekten av Ipreziv uppträdde inom de två första veckorna av dosering och full effekt uppnåddes inom fyra veckor. Iprezivs blodtryckssänkande effekt bibehölls även under doseringsintervallet på 24 timmar. De placebokorrigerade dalvärdena i förhållande till maximala värden (trough-to-peak ratios) för systoliskt och diastoliskt blodtryck var omkring 80 % eller högre.

Rebound effekter har inte observerades efter plötslig utsättning av Iprezivbehandling efter sex månaders behandling.

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan äldre och yngre patienter, men högre känslighet för blodtryckssänkande effekter hos vissa äldre personer kan inte uteslutas (se avsnitt 4.2). Liksom för andra angiotensin II-receptor antagonister och angiotensin convertning enzym-hämmare var den blodtryckssänkande effekten lägre hos svarta patienter (vanligtvis en population med lågt reninvärde).

Samtidig administrering av Ipreziv 40 och 80 mg med en kalciumantagoist (amlodipin) eller ett tiazid-diuretikum (klortalidon) resulterade i ytterligare blodtryckssänkning jämfört med enbart andra blodtryckssänkande medel. Dosberoende biverkningar, inklusive yrsel, hypotoni och förhöjt

serumkreatinin, var vanligare vid samtidig diuretika administrering jämfört med enbart Ipreziv, medan hypokalemi var mindre vanligt jämfört med enbart diuretika.

Gynnsamma effekter av Ipreziv på dödlighet och hjärt-kärlsjukdomar och skador på målorgan är för närvarande inte kända.

Effekt på hjärtrepolarisering

En ingående QT/QTc-studie genomfördes för att bedöma potentialen hos Ipreziv för att förlänga QT/QTc-intervallet hos friska försökspersoner. Det fanns inga belägg för QT/QTc-förlängning vid en dos på 320 mg Ipreziv.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ipreziv för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Ytterligare upplysningar

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering hydrolyseras azilsartanmedoxomil snabbt till den aktiva delen azilsartan i mag-tarmkanalen och/eller under absorption. Baserat på *in vitro*-studier deltar karboxymetylenbutenolidas vid hydrolys i tarmen och levern. Dessutom är plasmaesteraser involverade i hydrolys av azilsartanmedoxomil till azilsartan.

Absorption

Azilsartanmedoxomils uppskattade absoluta orala biotillgänglighet baserat på plasmanivåer av azilsartan är omkring 60 %. Efter oral administrering av azilsartanmedoxomil uppnås maximal koncentration (C_{max}) av azilsartan inom 1,5-3 timmar. Föda påverkar inte biotillgängligheten för azilsartan (se avsnitt 4.2).

Distribution

Distributionsvolymen för azilsartan är omkring 16 liter. Azilsartan binds i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %), främst serumalbumin. Proteinbindningen är konstant vid azilsartankoncentrationer i plasma som ligger väl över det intervall som uppnås med rekommenderade doser.

Biotransformering

Azilsartan metaboliseras till två primära metaboliter. Den huvudsakliga metaboliten i plasma bildas genom *O*-dealkylering och betecknas metabolit M-II och den mindre förekommande metaboliten bildas genom dekarboxylering och betecknas metabolit M-I. Systemisk exponering för den viktigaste och mindre förekommande metaboliten hos människa uppgick till omkring 50 % respektive mindre än 1 % för azilsartan. M-I och M-II bidrar inte till Iprezivs farmakologiska aktivitet. Det huvudsakliga enzymet för metabolisering av azilsartan är CYP2C9.

Elimination

Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt azilsartanmedoxomil återfanns omkring 55 % av radioaktiviteten i feces och omkring 42 % i urinen. 15 % av dosen utsöndrades i urinen i form av azilsartan. Eliminationshalveringstiden för azilsartan är ca 11 timmar och njurclearance är ca 2,3 ml/min. Stabila nivåer av azilsartan uppnås inom fem dagar och ingen ackumulering av plasma förekommer med upprepad dosering en gång dagligen.

Linjärt/icke-linjärt

Dosproportionalitet vid exponering fastställdes för azilsartan i dosintervall för azilsartanmedoxomil på 20-320 mg efter enstaka eller flera doser.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Farmakokinetiken för azilsartan har inte studerats hos barn under 18 års ålder.

Äldre

Det är ingen väsentlig skillnad i farmakokinetiken för azilsartan mellan yngre (åldersintervall 18-45 år) och äldre (åldersintervall 65-85 år) patienter.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lindrig, måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den totala exponeringen för azilsartan (AUC) med +30, +25 respektive +95 %. Ingen ökning (+5 %) observerades hos patienter med terminal njursjukdom som erhöll dialys. Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet från patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2). Hemodialys avlägsnar inte azilsartan från den systemiska blodcirkulationen.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av Ipreziv i upp till fem dagar hos försökspersoner med mild (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion resulterade i en liten ökning av azilsartanexponeringen (AUC ökade från 1,3 till 1,6; se avsnitt 4.2). Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Kön

Farmakokinetiken för azilsartan skiljer sig inte signifikant mellan män och kvinnor. Ingen dosjustering krävs på grund av kön.

Ras

Farmakokinetiken för azilsartan skiljer sig inte signifikant mellan svarta och vita populationer. Ingen dosjustering krävs på grund av ras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier undersöktes azilsartanmedoxomil och M-II, den viktigaste metaboliten hos människa, med avseende på toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagenicitet och karcinogenicitet.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering gavs doser med jämförbar exponering som i det kliniska behandlingsintervallet upphov till lägre parametrar för röda blodkroppar, förändringar av njuren och av renal hemodynamik samt förhöjt serumkalium hos normotensiva djur. Dessa effekter, som förhindrades med oralt given koksaltlösning, har inte klinisk betydelse för behandling av hypertoni.

Hos råttor och hundar observerades förhöjd reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi för renala juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar, som även är en klasseffekt för angiotensin converting enzym-hämmare och andra angiotensin II-receptor antagonist, förefaller sakna klinisk signifikans.

Azilsartan och M-II passerade genom placentan och återfanns i foster hos gravida råttor och utsöndrades i mjölken hos digivande råttor. I reproduktionstoxiska studier förekom ingen påverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet. Det finns inga belägg för teratogena effekter, men djurstudier tyder på potentiellt skadliga effekter för avkomman, som lägre kroppsvikt, viss fördröjning av fysisk utveckling (fördröjd framväxt av framtänder, lösgörande av ytteröra, öppning av öga) och högre dödlighet.

Azilsartan och M-II uppvisade inga belägg för mutagenicitet eller relevant klastogenisk aktivitet i studier *in vitro* och inga belägg för karcinogenicitet hos råttor eller möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Fumarsyra (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulosa (E 463)
Kroskarmellosnatrium
Cellulosa, mikrokristallin (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Askarna innehåller aluminiumblisterförpackningar tillsammans med torkmedel.

Förpackningsstorlek:

En blisterförpackning innehåller antingen 14 tabletter eller 15 tabletter.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

7 december 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ipreziv 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 40 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita till nästan vita runda tabletter, 7,6 mm i diameter, med "ASL" inpräglad på ena sidan och "40" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipreziv är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos är 40 mg en gång dagligen. Dosen kan höjas till högst 80 mg en gång dagligen för patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med den lägre dosen.

Nära maximal ("near-maximal") blodtryckssänkande effekt uppnås efter två veckor och maximal effekt efter fyra veckor.

Om blodtrycket inte kontrolleras tillräckligt med enbart Ipreziv kan blodtrycket sänkas ytterligare om Ipreziv ges samtidigt med andra blodtryckssänkande läkemedel, inklusive diuretika (som klortalidon eller hydroklortiazid) eller kalciumantagonister (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (65 år och äldre)

Ingen initial dosjustering krävs med Ipreziv för äldre patienter (se avsnitt 5.2), man kan även överväga att ge 20 mg som startdos till mycket gamla (≥ 75 år) som kan ha risk för hypotension.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas hos hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion och med terminal njursjukdom eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hemodialys avlägsnar inte azilsartan från den systemiska cirkulationen. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Då det finns begränsad erfarenhet av att använda Ipreziv hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas noggrann övervakning och man bör överväga att ge 20 mg som startdos (se avsnitt 5.2).

Intravaskulär volymförlust

För patienter med potentiell intravaskulär volym- eller saltförlust (t.ex. patienter med kräkningar, diarré eller som tar höga doser av diuretika) bör Ipreziv initieras under noggrann medicinsk övervakning och man kan överväga att ge 20 mg som startdos (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

Försiktighet bör iaktas hos patienter med hjärtsvikt eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Svarta patienter

Ingen dosjustering krävs för svarta patienter, även om mindre sänkning av blodtrycket observeras jämfört med icke-färgade patienter (se avsnitt 5.1). Detta har gällt generellt för andra angiotensin II-receptorantagoister (AT₁) och angiotensin converting enzym-hämmare. Följaktligen kan upptitrering av Ipreziv och samtidig tilläggsbehandling krävas oftare för att kontrollera blodtrycket hos svarta patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Ipreziv hos barn och ungdomar 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ipreziv ska intas oralt och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Ipreziv och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Aktiverat renin-angiotensin-aldosteron

Hos patienter vars vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen beror på aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med hjärtsvikt, gravt nedsatt njurfunktion eller njurartärstenos) har behandling med läkemedel som påverkar detta system, som angiotensin converting enzym-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt. Det kan inte uteslutas att liknande effekter uppträder med Ipreziv.

Försiktighet bör iaktas hos hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt eller njurartärstenos eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Alltför stort blodtrycksfall hos patienter med ischemisk kranskärlssjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom kan leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Njurtransplantation

Det finns för närvarande ingen erfarenhet från användning av Ipreziv hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hypotoni hos patienter med volym- och/eller saltförlust

Hos patienter med uttalad volym- och/eller saltförlust (t.ex. patienter med kräkningar, diarré eller som tar höga doser av diuretika) kan symptomatisk hypotoni förekomma efter att behandling med Ipreziv initierats. Hypovolemi bör åtgärdas före administrering av Ipreziv eller behandlingen ska inledas under noggrann medicinsk övervakning och överväga en startdos på 20 mg.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism reagerar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Därför rekommenderas inte användning av Ipreziv till dessa patienter.

Hyperkalemi

Baserat på erfarenhet vid användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig användning av Ipreziv och kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t.ex. heparin) medföra höjning av serumkalium hos hypertensiva patienter (se avsnitt 4.5). Hos äldre, patienter med njurinsufficiens, diabetespatienter och/eller hos patienter med andra komorbiditeter ökar risken för hyperkalemi, vilket kan vara dödligt. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Särskild försiktighet ska iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-

receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Litium

Liksom för andra angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte kombinationen med litium och Ipreziv (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och angiotensin converting enzym-hämmare. En liknande verkan kan förekomma med angiotensin II-receptorantagonister. På grund av att erfarenheter saknas av samtidig användning av azilsartanmedoxomil och litium, rekommenderas inte denna kombination. Visar sig kombinationen vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av litiumnivåerna i serum.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra > 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

När angiotensin II-receptorantagonister administreras samtidigt med NSAID (dvs. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten minska. Dessutom kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och höjning av serumkalium. Därför rekommenderas adekvat hydrering och kontroll av njurfunktionen när behandlingen inleds.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel innehållande kalium och andra ämnen som kan höja kaliumnivåerna

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningsmedel innehållande kalium eller andra läkemedel (t.ex. heparin) kan höja kaliumnivåerna. Kontroll av serumkalium bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

Ytterligare upplysningar

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats i studier med azilsartanmedoxomil eller azilsartan som getts med amlodipin, antacida, klortalidon, digoxin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin eller warfarin.

Azilsartanmedoxomil hydrolyseras snabbt till sin aktiva del azilsartan av esteraser i mag-tarmkanalen och/eller under absorptionen (se avsnitt 5.2). *In vitro*-studier tyder på att interaktioner baserade på hämning av esteraser är osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).

Angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inga data från användning av Ipreziv hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av angiotensin converting enzymhämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-receptorantagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister omedelbart avbrytas och om så är lämpligt bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har tagit angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Ipreziv under amning finns, rekommenderas inte Ipreziv utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekten av Ipreziv på human fertilitet. Pre-kliniska studier har visat att azilsartan inte föreföll påverka manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på azilsartan medoxomils farmakodynamiska egenskaper förväntas det ha försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör emellertid tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet kan förekomma vid användning av något läkemedel mot hypertoni.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ipreziv i doser på 20, 40 och 80 mg har utvärderats avseende säkerhet i kliniska studier hos patienter som behandlats i upp till 56 veckor. I dessa kliniska studier var biverkningar med koppling till behandling med Ipreziv vanligen milda eller måttliga, med en total frekvens liknande den för placebo. Den vanligaste biverkningen var yrsel. Förekomsten av biverkningar med Ipreziv påverkades inte av kön, ålder eller ras.

Biverkningstabell

Biverkningar baserade på sammanslagna data (40 och 80 mg-doser) är listade nedan enligt organsystem och föreslagen term. De är ordnade efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enskilda rapporter. Inom varje frekvensområde

presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar för Ipreziv med dosen 20 mg rapporterades med en liknande frekvens som för 40 och 80 mg doser i en placebokontrollerad studie.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga Sällsynta	Utslag, klåda Angioödem
Muskoskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Trötthet Perifera ödem
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas
	Mindre vanliga	Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd urinsyra i blod / Hyperurikemi

Beskrivning av vissa biverkningar

När Ipreziv gavs samtidigt med klortalidon ökade förekomsten av kreatinin i blodet och frekvensen av hypotoni ökade från mindre vanliga till vanliga.

När Ipreziv gavs samtidigt med amlodipin ökade förekomsten av perifera ödem från mindre vanliga till vanliga, men var lägre än med enbart amlodipin.

Undersökningar

Serumkreatinin

Förekomsten av förhöjt serumkreatinin i randomiserade placebokontrollerade monoterapeutiska studier efter behandling med Ipreziv var jämförbar med placebo. Samtidig administrering av Ipreziv med diuretika som klortalidon medförde högre frekvens av förhöjt kreatinin, en observation som överensstämde med den för andra angiotensin II-receptorantagonister och angiotensin convertning enzym-hämmare. Ökningen av serumkreatinin som sågs när Ipreziv administrerades samtidigt med diuretika åtföljdes av större blodtryckssänkning jämfört med intag av ett enda läkemedel. Många av dessa förhöjningar var övergående eller icke-progressiva medan försökspersonerna fortsatte få behandling. Efter avslutad behandling hade majoriteten av de förhöjningar som kvarstod under behandlingen återgått. Kreatininnivåerna återgick för de flesta försökspersoner till utgångsvärdena eller nära dessa.

Urinsyra

Liten genomsnittlig ökning av urinsyra i serum observerades med Ipreziv (10,8 mikromol/l) jämfört med placebo (4,3 mikromol/l).

Hemoglobin och hematokrit

Begränsade minskningar av hemoglobin och hematokrit (genomsnittlig minskning på ca 3 g/l respektive en volymprocent) observerades i placebokontrollerade monoterapi studier. Denna effekt noteras också med andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symptom

Utifrån farmakologiska överväganden är sannolikt symptomatisk hypotoni och yrsel de vanligaste symtomen av överdosering. Vid kontrollerade kliniska studier hos friska försökspersoner administrerades Ipreziv en gång per dag i doser på upp till 320 mg i sju dagar och tolererades väl.

Hantering

Skulle symptomatisk hypotoni förekomma bör understödande behandling sättas in och vitala funktioner övervakas.

Azilsartan avlägsnas inte med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, rena
ATC-kod: C09CA09

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Azilsartanmedoxomil är en oralt aktiv prodrug som snabbt omvandlas till den verksamma delen azilsartan, som selektivt blockerar verkan av angiotensin II genom att hindra dess bindning till AT₁-receptorn i flera vävnader (se avsnitt 5.2). Angiotensin II är renin-angiotensinsystemets huvudsakliga blodtrycksreglerande del med effekter som bland annat vasokonstriktion, stimulering av syntes och utsöndring av aldosteron, hjärtstimulering samt reabsorption av natrium i njurarna.

Genom att blockera AT₁-receptorn hämmas den negativa återkopplingen av angiotensin II på reninutsöndringen, men den förhöjda reninaktivitet i plasma och cirkulerande angiotensin II nivåer som åtföljs därav övervinns inte av azilsartans blodtryckssänkande effekt.

Essentiell hypertoni

I sju dubbelblinda kontrollerade studier bedömdes totalt 5 941 patienter (3 672 fick Ipreziv, 801 fick placebo och 1 468 fick aktivt jämförande läkemedel). Totalt var 51 % av patienterna män och 26 % var 65 år eller äldre (5 % ≥ 75 år). 67 % var vita och 19 % svarta.

I två 6 veckors randomiserade, dubbelblinda studier jämfördes Ipreziv med placebo och aktivt jämförande läkemedel. Blodtryckssänkningen jämfört med placebo baserat på 24-timmars genomsnittlig ambulatorisk blodtrycksmätning (ABPM) och sittande blodtrycksmätning utförd på klinik visas i tabell nedan för båda studierna. Ipreziv 80 mg gav dessutom signifikant större sänkning av (SBP) än den högsta godkända dosen av olmesartan medoxomil och valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primärt effektmått: 24-timmars genomsnittligt SBP: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Förändring från utgångsläge	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Förändring från utgångsläge	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Huvudsaklig sekundärt effektmått: Systoliskt blodtryck på klinik: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Förändring från utgångsläge	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Förändring från utgångsläge	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = least squares (minsta kvadratmetoden), LOCF = last observation carried forward

* Signifikant skillnad jämfört med placebo vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen

† Signifikant skillnad jämfört med jämförelsesubstans/-er vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen

Maxdos som uppnåtts i studie 2. Doserna upptitrerades vecka 2 från 20 till 40 mg och från 40 till 80 mg för Ipreziv respektive från 20 till 40 mg och från 160 till 320 mg för olmesartan medoxomil och valsartan.

I dessa två studier, inkluderades de kliniskt viktigaste och vanligaste biverkningarna som yrsel, huvudvärk och dyslipidemi. För Ipreziv, olmesartan medoxomil och valsartan observerades yrsel med en incidens på 3,0 % respektive 3,3 % och 1,8 %, för huvudvärk 4,8 %, 5,5 % och 7,6 % och dyslipidemi 3,5 %, 2,4 % och 1,1 %.

I studien med aktivt jämförande läkemedel med antingen valsartan eller ramipril kvarstod den blodtryckssänkande effekten med Ipreziv vid långtidsbehandling. Förekomst av hosta var lägre med Ipreziv (1,2 %) jämfört med ramipril (8,2 %).

Den blodtryckssänkande effekten av Ipreziv uppträdde inom de två första veckorna av dosering och full effekt uppnåddes inom fyra veckor. Iprezivs blodtryckssänkande effekt bibehölls även under doseringsintervallet på 24 timmar. De placebokorrigerade dalvärdena i förhållande till maximala värden (trough-to-peak ratios) för systoliskt och diastoliskt blodtryck var omkring 80 % eller högre.

Rebound effekter har inte observerades efter plötslig utsättning av Iprezivbehandling efter sex månaders behandling.

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan äldre och yngre patienter, men högre känslighet för blodtryckssänkande effekter hos vissa äldre personer kan inte uteslutas (se avsnitt 4.2). Liksom för andra angiotensin II-receptor antagonister och angiotensin convertning enzym-hämmare var den blodtryckssänkande effekten lägre hos svarta patienter (vanligtvis en population med lågt reninvärde).

Samtidig administrering av Ipreziv 40 och 80 mg med en kalciumantagoist (amlodipin) eller ett tiazid-diuretikum (klortalidon) resulterade i ytterligare blodtryckssänkning jämfört med enbart andra blodtryckssänkande medel. Dosberoende biverkningar, inklusive yrsel, hypotoni och förhöjt

serumkreatinin, var vanligare vid samtidig diuretika administrering jämfört med enbart Ipreziv, medan hypokalemi var mindre vanligt jämfört med enbart diuretika.

Gynnsamma effekter av Ipreziv på dödlighet och hjärt-kärlsjukdomar och skador på målorgan är för närvarande inte kända.

Effekt på hjärtrepolarisering

En ingående QT/QTc-studie genomfördes för att bedöma potentialen hos Ipreziv för att förlänga QT/QTc-intervallet hos friska försökspersoner. Det fanns inga belägg för QT/QTc-förlängning vid en dos på 320 mg Ipreziv.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ipreziv för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Ytterligare upplysningar

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering hydrolyseras azilsartanmedoxomil snabbt till den aktiva delen azilsartan i mag-tarmkanalen och/eller under absorption. Baserat på *in vitro*-studier deltar karboxymetylenbutenolidas vid hydrolys i tarmen och levern. Dessutom är plasmaesteraser involverade i hydrolys av azilsartanmedoxomil till azilsartan.

Absorption

Azilsartanmedoxomils uppskattade absoluta orala biotillgänglighet baserat på plasmanivåer av azilsartan är omkring 60 %. Efter oral administrering av azilsartanmedoxomil uppnås maximal koncentration (C_{max}) av azilsartan inom 1,5-3 timmar. Föda påverkar inte biotillgängligheten för azilsartan (se avsnitt 4.2).

Distribution

Distributionsvolymen för azilsartan är omkring 16 liter. Azilsartan binds i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %), främst serumalbumin. Proteinbindningen är konstant vid azilsartankoncentrationer i plasma som ligger väl över det intervall som uppnås med rekommenderade doser.

Biotransformering

Azilsartan metaboliseras till två primära metaboliter. Den huvudsakliga metaboliten i plasma bildas genom *O*-dealkylering och betecknas metabolit M-II och den mindre förekommande metaboliten bildas genom dekarboxylering och betecknas metabolit M-I. Systemisk exponering för den viktigaste och mindre förekommande metaboliten hos människa uppgick till omkring 50 % respektive mindre än 1 % för azilsartan. M-I och M-II bidrar inte till Iprezivs farmakologiska aktivitet. Det huvudsakliga enzymet för metabolisering av azilsartan är CYP2C9.

Elimination

Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt azilsartanmedoxomil återfanns omkring 55 % av radioaktiviteten i feces och omkring 42 % i urinen. 15 % av dosen utsöndrades i urinen i form av azilsartan. Eliminationshalveringstiden för azilsartan är ca 11 timmar och njurclearance är ca 2,3 ml/min. Stabila nivåer av azilsartan uppnås inom fem dagar och ingen ackumulering av plasma förekommer med upprepad dosering en gång dagligen.

Linjärt/icke-linjärt

Dosproportionalitet vid exponering fastställdes för azilsartan i dosintervall för azilsartanmedoxomil på 20-320 mg efter enstaka eller flera doser.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Farmakokinetiken för azilsartan har inte studerats hos barn under 18 års ålder.

Äldre

Det är ingen väsentlig skillnad i farmakokinetiken för azilsartan mellan yngre (åldersintervall 18-45 år) och äldre (åldersintervall 65-85 år) patienter.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lindrig, måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den totala exponeringen för azilsartan (AUC) med +30, +25 respektive +95 %. Ingen ökning (+5 %) observerades hos patienter med terminal njursjukdom som erhöll dialys. Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet från patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2). Hemodialys avlägsnar inte azilsartan från den systemiska blodcirkulationen.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av Ipreziv i upp till fem dagar hos försökspersoner med mild (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion resulterade i en liten ökning av azilsartanexponeringen (AUC ökade från 1,3 till 1,6; se avsnitt 4.2). Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Kön

Farmakokinetiken för azilsartan skiljer sig inte signifikant mellan män och kvinnor. Ingen dosjustering krävs på grund av kön.

Ras

Farmakokinetiken för azilsartan skiljer sig inte signifikant mellan svarta och vita populationer. Ingen dosjustering krävs på grund av ras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier undersöktes azilsartanmedoxomil och M-II, den viktigaste metaboliten hos människa, med avseende på toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagenicitet och karcinogenicitet.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering gavs doser med jämförbar exponering som i det kliniska behandlingsintervallet upphov till lägre parametrar för röda blodkroppar, förändringar av njuren och av renal hemodynamik samt förhöjt serumkalium hos normotensiva djur. Dessa effekter, som förhindrades med oralt given koksaltlösning, har inte klinisk betydelse för behandling av hypertoni.

Hos råttor och hundar observerades förhöjd reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi för renala juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar, som även är en klasseffekt för angiotensin converting enzym-hämmare och andra angiotensin II-receptor antagonist, förefaller sakna klinisk signifikans.

Azilsartan och M-II passerade genom placentan och återfanns i foster hos gravida råttor och utsöndrades i mjölken hos digivande råttor. I reproduktionstoxiska studier förekom ingen påverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet. Det finns inga belägg för teratogena effekter, men djurstudier tyder på potentiellt skadliga effekter för avkomman, som lägre kroppsvikt, viss fördröjning av fysisk utveckling (fördröjd framväxt av framtänder, lösgörande av ytteröra, öppning av öga) och högre dödlighet.

Azilsartan och M-II uppvisade inga belägg för mutagenicitet eller relevant klastogenisk aktivitet i studier *in vitro* och inga belägg för karcinogenicitet hos råttor eller möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Fumarsyra (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulosa (E 463)
Kroskarmellosnatrium
Cellulosa, mikrokristallin (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Askarna innehåller aluminiumblisterförpackningar tillsammans med torkmedel.

Förpackningsstorlek:

En blisterförpackning innehåller antingen 14 tabletter eller 15 tabletter.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

7 december 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ipreziv 80 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita till nästan vita runda tablett, 9,6 mm i diameter, med "ASL" inpräglad på ena sidan och "80" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ipreziv är indicerat för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad startdos är 40 mg en gång dagligen. Dosen kan höjas till högst 80 mg en gång dagligen för patienter vars blodtryck inte är tillräckligt kontrollerat med den lägre dosen.

Nära maximal ("near-maximal") blodtryckssänkande effekt uppnås efter två veckor och maximal effekt efter fyra veckor.

Om blodtrycket inte kontrolleras tillräckligt med enbart Ipreziv kan blodtrycket sänkas ytterligare om Ipreziv ges samtidigt med andra blodtryckssänkande läkemedel, inklusive diuretika (som klortalidon eller hydroklortiazid) eller kalciumantagonister (se avsnitt 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter (65 år och äldre)

Ingen initial dosjustering krävs med Ipreziv för äldre patienter (se avsnitt 5.2), man kan även överväga att ge 20 mg som startdos till mycket gamla (≥ 75 år) som kan ha risk för hypotension.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet bör iaktas hos hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion och med terminal njursjukdom eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2). Hemodialys avlägsnar inte azilsartan från den systemiska cirkulationen. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2). Då det finns begränsad erfarenhet av att använda Ipreziv hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas noggrann övervakning och man bör överväga att ge 20 mg som startdos (se avsnitt 5.2).

Intravaskulär volymförlust

För patienter med potentiell intravaskulär volym- eller saltförlust (t.ex. patienter med kräkningar, diarré eller som tar höga doser av diuretika) bör Ipreziv initieras under noggrann medicinsk övervakning och man kan överväga att ge 20 mg som startdos (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

Försiktighet bör iaktas hos patienter med hjärtsvikt eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Svarta patienter

Ingen dosjustering krävs för svarta patienter, även om mindre sänkning av blodtrycket observeras jämfört med icke-färgade patienter (se avsnitt 5.1). Detta har gällt generellt för andra angiotensin II-receptorantagoister (AT₁) och angiotensin converting enzym-hämmare. Följaktligen kan upptitrering av Ipreziv och samtidig tilläggsbehandling krävas oftare för att kontrollera blodtrycket hos svarta patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Ipreziv hos barn och ungdomar 0 till < 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ipreziv ska intas oralt och kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Ipreziv och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Aktiverat renin-angiotensin-aldosteron

Hos patienter vars vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen beror på aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med hjärtsvikt, gravt nedsatt njurfunktion eller njurartärstenos) har behandling med läkemedel som påverkar detta system, som angiotensin converting enzym-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt. Det kan inte uteslutas att liknande effekter uppträder med Ipreziv.

Försiktighet bör iaktas hos hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion, hjärtsvikt eller njurartärstenos eftersom det inte finns någon erfarenhet av att använda Ipreziv hos dessa patienter (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Alltför stort blodtrycksfall hos patienter med ischemisk kranskärlssjukdom eller ischemisk cerebrovaskulär sjukdom kan leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Njurtransplantation

Det finns för närvarande ingen erfarenhet från användning av Ipreziv hos patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Nedsatt leverfunktion

Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Hypotoni hos patienter med volym- och/eller saltförlust

Hos patienter med uttalad volym- och/eller saltförlust (t.ex. patienter med kräkningar, diarré eller som tar höga doser av diuretika) kan symptomatisk hypotoni förekomma efter att behandling med Ipreziv initierats. Hypovolemi bör åtgärdas före administrering av Ipreziv eller behandlingen ska inledas under noggrann medicinsk övervakning och överväga en startdos på 20 mg.

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism reagerar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Därför rekommenderas inte användning av Ipreziv till dessa patienter.

Hyperkalemi

Baserat på erfarenhet vid användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan samtidig användning av Ipreziv och kaliumsparande diuretika, kaliumtillsätt, saltersättningsmedel som innehåller kalium eller andra läkemedel som kan höja kaliumnivåerna (t.ex. heparin) medföra höjning av serumkalium hos hypertensiva patienter (se avsnitt 4.5). Hos äldre, patienter med njurinsufficiens, diabetespatienter och/eller hos patienter med andra komorbiditeter ökar risken för hyperkalemi, vilket kan vara dödligt. Övervakning av kaliumnivåerna bör ske vid behov.

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

Särskild försiktighet ska iakttagas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati (HOCM).

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-

receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Litium

Liksom för andra angiotensin II-receptorantagonister rekommenderas inte kombinationen med litium och Ipreziv (se avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

Reversibla öknings av serumkoncentrationen av litium samt toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och angiotensin converting enzym-hämmare. En liknande verkan kan förekomma med angiotensin II-receptorantagonister. På grund av att erfarenheter saknas av samtidig användning av azilsartanmedoxomil och litium, rekommenderas inte denna kombination. Visar sig kombinationen vara nödvändig, rekommenderas noggrann kontroll av litiumnivåerna i serum.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra > 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID

När angiotensin II-receptorantagonister administreras samtidigt med NSAID (dvs. selektiva COX-2-hämmare, acetylsalicylsyra (> 3 g/dag) och icke-selektiva NSAID) kan den antihypertensiva effekten minska. Dessutom kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och NSAID leda till ökad risk för försämrad njurfunktion och höjning av serumkalium. Därför rekommenderas adekvat hydrering och kontroll av njurfunktionen när behandlingen inleds.

Kaliumsparande diuretika, kaliumtillsägg, saltersättningsmedel innehållande kalium och andra ämnen som kan höja kaliumnivåerna

Samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumtillsägg, saltersättningsmedel innehållande kalium eller andra läkemedel (t.ex. heparin) kan höja kaliumnivåerna. Kontroll av serumkalium bör ske vid behov (se avsnitt 4.4).

Ytterligare upplysningar

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats i studier med azilsartanmedoxomil eller azilsartan som getts med amlodipin, antacida, klortalidon, digoxin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin eller warfarin.

Azilsartanmedoxomil hydrolyseras snabbt till sin aktiva del azilsartan av esteraser i mag-tarmkanalen och/eller under absorptionen (se avsnitt 5.2). *In vitro*-studier tyder på att interaktioner baserade på hämning av esteraser är osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).

Angiotensin II-receptorantagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inga data från användning av Ipreziv hos gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av angiotensin converting enzymhämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-receptorantagonister, men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister omedelbart avbrytas och om så är lämpligt bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har tagit angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Ipreziv under amning finns, rekommenderas inte Ipreziv utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga om effekten av Ipreziv på human fertilitet. Pre-kliniska studier har visat att azilsartan inte föreföll påverka manlig eller kvinnlig fertilitet hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på azilsartan medoxomils farmakodynamiska egenskaper förväntas det ha försumbar påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör emellertid tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet kan förekomma vid användning av något läkemedel mot hypertoni.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ipreziv i doser på 20, 40 och 80 mg har utvärderats avseende säkerhet i kliniska studier hos patienter som behandlats i upp till 56 veckor. I dessa kliniska studier var biverkningar med koppling till behandling med Ipreziv vanligen milda eller måttliga, med en total frekvens liknande den för placebo. Den vanligaste biverkningen var yrsel. Förekomsten av biverkningar med Ipreziv påverkades inte av kön, ålder eller ras.

Biverkningstabell

Biverkningar baserade på sammanslagna data (40 och 80 mg-doser) är listade nedan enligt organsystem och föreslagen term. De är ordnade efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inklusive enskilda rapporter. Inom varje frekvensområde

presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Biverkningar för Ipreziv med dosen 20 mg rapporterades med en liknande frekvens som för 40 och 80 mg doser i en placebokontrollerad studie.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
Blodkärl	Mindre vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga Sällsynta	Utslag, klåda Angioödem
Muskoskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Muskelspasmer
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Trötthet Perifera ödem
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas
	Mindre vanliga	Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd urinsyra i blod / Hyperurikemi

Beskrivning av vissa biverkningar

När Ipreziv gavs samtidigt med klortalidon ökade förekomsten av kreatinin i blodet och frekvensen av hypotoni ökade från mindre vanliga till vanliga.

När Ipreziv gavs samtidigt med amlodipin ökade förekomsten av perifera ödem från mindre vanliga till vanliga, men var lägre än med enbart amlodipin.

Undersökningar

Serumkreatinin

Förekomsten av förhöjt serumkreatinin i randomiserade placebokontrollerade monoterapeutiska studier efter behandling med Ipreziv var jämförbar med placebo. Samtidig administrering av Ipreziv med diuretika som klortalidon medförde högre frekvens av förhöjt kreatinin, en observation som överensstämde med den för andra angiotensin II-receptorantagonister och angiotensin convertning enzym-hämmare. Ökningen av serumkreatinin som sågs när Ipreziv administrerades samtidigt med diuretika åtföljdes av större blodtryckssänkning jämfört med intag av ett enda läkemedel. Många av dessa förhöjningar var övergående eller icke-progressiva medan försökspersonerna fortsatte få behandling. Efter avslutad behandling hade majoriteten av de förhöjningar som kvarstod under behandlingen återgått. Kreatininnivåerna återgick för de flesta försökspersoner till utgångsvärdena eller nära dessa.

Urinsyra

Liten genomsnittlig ökning av urinsyra i serum observerades med Ipreziv (10,8 mikromol/l) jämfört med placebo (4,3 mikromol/l).

Hemoglobin och hematokrit

Begränsade minskningar av hemoglobin och hematokrit (genomsnittlig minskning på ca 3 g/l respektive en volymprocent) observerades i placebokontrollerade monoterapi studier. Denna effekt noteras också med andra hämmare av renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

4.9 Överdoser

Symptom

Utifrån farmakologiska överväganden är sannolikt symptomatisk hypotoni och yrsel de vanligaste symtomen av överdosering. Vid kontrollerade kliniska studier hos friska försökspersoner administrerades Ipreziv en gång per dag i doser på upp till 320 mg i sju dagar och tolererades väl.

Hantering

Skulle symptomatisk hypotoni förekomma bör understödande behandling sättas in och vitala funktioner övervakas.

Azilsartan avlägsnas inte med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, rena
ATC-kod: C09CA09

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Azilsartanmedoxomil är en oralt aktiv prodrug som snabbt omvandlas till den verksamma delen azilsartan, som selektivt blockerar verkan av angiotensin II genom att hindra dess bindning till AT₁-receptorn i flera vävnader (se avsnitt 5.2). Angiotensin II är renin-angiotensinsystemets huvudsakliga blodtrycksreglerande del med effekter som bland annat vasokonstriktion, stimulering av syntes och utsöndring av aldosteron, hjärtstimulering samt reabsorption av natrium i njurarna.

Genom att blockera AT₁-receptorn hämmas den negativa återkopplingen av angiotensin II på reninutsöndringen, men den förhöjda reninaktivitet i plasma och cirkulerande angiotensin II nivåer som åtföljds därav övervinns inte av azilsartans blodtryckssänkande effekt.

Essentiell hypertoni

I sju dubbelblinda kontrollerade studier bedömdes totalt 5 941 patienter (3 672 fick Ipreziv, 801 fick placebo och 1 468 fick aktivt jämförande läkemedel). Totalt var 51 % av patienterna män och 26 % var 65 år eller äldre (5 % ≥ 75 år). 67 % var vita och 19 % svarta.

I två 6 veckors randomiserade, dubbelblinda studier jämfördes Ipreziv med placebo och aktivt jämförande läkemedel. Blodtryckssänkningen jämfört med placebo baserat på 24-timmars genomsnittlig ambulatorisk blodtrycksmätning (ABPM) och sittande blodtrycksmätning utförd på klinik visas i tabell nedan för båda studierna. Ipreziv 80 mg gav dessutom signifikant större sänkning av (SBP) än den högsta godkända dosen av olmesartan medoxomil och valsartan.

	Placebo	Ipreziv 20 mg	Ipreziv 40 mg#	Ipreziv 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primärt effektmått: 24-timmars genomsnittligt SBP: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Förändring från utgångsläge	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Förändring från utgångsläge	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Huvudsaklig sekundärt effektmått: Systoliskt blodtryck på klinik: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Förändring från utgångsläge	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Förändring från utgångsläge	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = least squares (minsta kvadratmetoden), LOCF = last observation carried forward

* Signifikant skillnad jämfört med placebo vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen

† Signifikant skillnad jämfört med jämförelsesubstans/-er vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen

Maxdos som uppnåtts i studie 2. Doserna upptitrerades vecka 2 från 20 till 40 mg och från 40 till 80 mg för Ipreziv respektive från 20 till 40 mg och från 160 till 320 mg för olmesartan medoxomil och valsartan.

I dessa två studier, inkluderades de kliniskt viktigaste och vanligaste biverkningarna som yrsel, huvudvärk och dyslipidemi. För Ipreziv, olmesartan medoxomil och valsartan observerades yrsel med en incidens på 3,0 % respektive 3,3 % och 1,8 %, för huvudvärk 4,8 %, 5,5 % och 7,6 % och dyslipidemi 3,5 %, 2,4 % och 1,1 %.

I studien med aktivt jämförande läkemedel med antingen valsartan eller ramipril kvarstod den blodtryckssänkande effekten med Ipreziv vid långtidsbehandling. Förekomst av hosta var lägre med Ipreziv (1,2 %) jämfört med ramipril (8,2 %).

Den blodtryckssänkande effekten av Ipreziv uppträdde inom de två första veckorna av dosering och full effekt uppnåddes inom fyra veckor. Iprezivs blodtryckssänkande effekt bibehölls även under doseringsintervallet på 24 timmar. De placebokorrigerade dalvärdena i förhållande till maximala värden (trough-to-peak ratios) för systoliskt och diastoliskt blodtryck var omkring 80 % eller högre.

Rebound effekter har inte observerades efter plötslig utsättning av Iprezivbehandling efter sex månaders behandling.

Inga övergripande skillnader i säkerhet eller effektivitet observerades mellan äldre och yngre patienter, men högre känslighet för blodtryckssänkande effekter hos vissa äldre personer kan inte uteslutas (se avsnitt 4.2). Liksom för andra angiotensin II-receptor antagonister och angiotensin convertning enzym-hämmare var den blodtryckssänkande effekten lägre hos svarta patienter (vanligtvis en population med lågt reninvärde).

Samtidig administrering av Ipreziv 40 och 80 mg med en kalciumantagoist (amlodipin) eller ett tiazid-diuretikum (klortalidon) resulterade i ytterligare blodtryckssänkning jämfört med enbart andra blodtryckssänkande medel. Dosberoende biverkningar, inklusive yrsel, hypotoni och förhöjt

serumkreatinin, var vanligare vid samtidig diuretika administrering jämfört med enbart Ipreziv, medan hypokalemi var mindre vanligt jämfört med enbart diuretika.

Gynnsamma effekter av Ipreziv på dödlighet och hjärt-kärlsjukdomar och skador på målorgan är för närvarande inte kända.

Effekt på hjärtrepolarisering

En ingående QT/QTc-studie genomfördes för att bedöma potentialen hos Ipreziv för att förlänga QT/QTc-intervallet hos friska försökspersoner. Det fanns inga belägg för QT/QTc-förlängning vid en dos på 320 mg Ipreziv.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ipreziv för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Ytterligare upplysningar

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral administrering hydrolyseras azilsartanmedoxomil snabbt till den aktiva delen azilsartan i mag-tarmkanalen och/eller under absorption. Baserat på *in vitro*-studier deltar karboxymetylenbutenolidas vid hydrolys i tarmen och levern. Dessutom är plasmaesteraser involverade i hydrolys av azilsartanmedoxomil till azilsartan.

Absorption

Azilsartanmedoxomils uppskattade absoluta orala biotillgänglighet baserat på plasmanivåer av azilsartan är omkring 60 %. Efter oral administrering av azilsartanmedoxomil uppnås maximal koncentration (C_{max}) av azilsartan inom 1,5-3 timmar. Föda påverkar inte biotillgängligheten för azilsartan (se avsnitt 4.2).

Distribution

Distributionsvolymen för azilsartan är omkring 16 liter. Azilsartan binds i hög grad till plasmaproteiner (> 99 %), främst serumalbumin. Proteinbindningen är konstant vid azilsartankoncentrationer i plasma som ligger väl över det intervall som uppnås med rekommenderade doser.

Biotransformering

Azilsartan metaboliseras till två primära metaboliter. Den huvudsakliga metaboliten i plasma bildas genom *O*-dealkylering och betecknas metabolit M-II och den mindre förekommande metaboliten bildas genom dekarboxylering och betecknas metabolit M-I. Systemisk exponering för den viktigaste och mindre förekommande metaboliten hos människa uppgick till omkring 50 % respektive mindre än 1 % för azilsartan. M-I och M-II bidrar inte till Iprezivs farmakologiska aktivitet. Det huvudsakliga enzymet för metabolisering av azilsartan är CYP2C9.

Elimination

Efter en oral dos av ¹⁴C-märkt azilsartanmedoxomil återfanns omkring 55 % av radioaktiviteten i feces och omkring 42 % i urinen. 15 % av dosen utsöndrades i urinen i form av azilsartan. Eliminationshalveringstiden för azilsartan är ca 11 timmar och njurclearance är ca 2,3 ml/min. Stabila nivåer av azilsartan uppnås inom fem dagar och ingen ackumulering av plasma förekommer med upprepad dosering en gång dagligen.

Linjärt/icke-linjärt

Dosproportionalitet vid exponering fastställdes för azilsartan i dosintervall för azilsartanmedoxomil på 20-320 mg efter enstaka eller flera doser.

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Farmakokinetiken för azilsartan har inte studerats hos barn under 18 års ålder.

Äldre

Det är ingen väsentlig skillnad i farmakokinetiken för azilsartan mellan yngre (åldersintervall 18-45 år) och äldre (åldersintervall 65-85 år) patienter.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lindrig, måttlig eller gravt nedsatt njurfunktion ökade den totala exponeringen för azilsartan (AUC) med +30, +25 respektive +95 %. Ingen ökning (+5 %) observerades hos patienter med terminal njursjukdom som erhöll dialys. Det finns emellertid ingen klinisk erfarenhet från patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2). Hemodialys avlägsnar inte azilsartan från den systemiska blodcirkulationen.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av Ipreziv i upp till fem dagar hos försökspersoner med mild (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion resulterade i en liten ökning av azilsartanexponeringen (AUC ökade från 1,3 till 1,6; se avsnitt 4.2). Ipreziv har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Kön

Farmakokinetiken för azilsartan skiljer sig inte signifikant mellan män och kvinnor. Ingen dosjustering krävs på grund av kön.

Ras

Farmakokinetiken för azilsartan skiljer sig inte signifikant mellan svarta och vita populationer. Ingen dosjustering krävs på grund av ras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier undersöktes azilsartanmedoxomil och M-II, den viktigaste metaboliten hos människa, med avseende på toxicitet vid upprepad dosering, reproduktionstoxicitet, mutagenicitet och karcinogenicitet.

I toxicitetsstudier med upprepad dosering gavs doser med jämförbar exponering som i det kliniska behandlingsintervallet upphov till lägre parametrar för röda blodkroppar, förändringar av njuren och av renal hemodynamik samt förhöjt serumkalium hos normotensiva djur. Dessa effekter, som förhindrades med oralt given koksaltlösning, har inte klinisk betydelse för behandling av hypertoni.

Hos råttor och hundar observerades förhöjd reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi för renala juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar, som även är en klasseffekt för angiotensin converting enzym-hämmare och andra angiotensin II-receptor antagonist, förefaller sakna klinisk signifikans.

Azilsartan och M-II passerade genom placentan och återfanns i foster hos gravida råttor och utsöndrades i mjölken hos digivande råttor. I reproduktionstoxiska studier förekom ingen påverkan på manlig eller kvinnlig fertilitet. Det finns inga belägg för teratogena effekter, men djurstudier tyder på potentiellt skadliga effekter för avkomman, som lägre kroppsvikt, viss fördröjning av fysisk utveckling (fördröjd framväxt av framtänder, lösgörande av ytteröra, öppning av öga) och högre dödlighet.

Azilsartan och M-II uppvisade inga belägg för mutagenicitet eller relevant klastogenisk aktivitet i studier *in vitro* och inga belägg för karcinogenicitet hos råttor eller möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Fumarsyra (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulosa (E 463)
Kroskarmellosnatrium
Cellulosa, mikrokristallin (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Askarna innehåller aluminiumblisterförpackningar tillsammans med torkmedel.

Förpackningsstorlek:

En blisterförpackning innehåller antingen 14 tabletter eller 15 tabletter.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

7 december 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ipreziv 20 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 20 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ipreziv 20 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipreziv 20 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda logotyp

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ipreziv 40 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 40 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ipreziv 40 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipreziv 40 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda logotyp

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ipreziv 80 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 80 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Ipreziv 80 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blisterförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ipreziv 80 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda logotyp

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

IPREZIV 20 MG TABLETTER

IPREZIV 40 MG TABLETTER

IPREZIV 80 MG TABLETTER

Azilsartanmedoxomil

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om:

1. Vad Ipreziv är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ipreziv
3. Hur du tar Ipreziv
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ipreziv ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. VAD IPREZIV ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Ipreziv innehåller ett verksamt ämne som kallas azilsartanmedoxomil som tillhör en grupp läkemedel som kallas angiotensin II-receptorhämmare. Angiotensin II är ett kroppseget ämne som gör att blodkärlen dras samman, vilket leder till att blodtrycket stiger. Ipreziv förhindrar den effekten vilket leder till att blodkärlen vidgas och blodtrycket sjunker.

Detta läkemedel används för att behandla högt blodtryck (essentiell hypertoni) hos vuxna patienter (äldre än 18 år).

2. VAD DU BEHÖVER VETA INNAN DU TAR IPREZIV

Ta INTE Ipreziv om du

- **är allergisk** (överkänslig) mot azilsartanmedoxomil eller mot något av övriga innehållsämnen i Ipreziv (se avsnitt 6).
- **under de 6 sista månaderna av graviditeten** (även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Ipreziv – se avsnittet om graviditet).
- har diabetes eller nedsatt njurfunktion och behandlas med ett blodtryckssänkande läkemedel som innehåller **aliskiren**.

Varningar och försiktighet

Berätta för din läkare innan du tar eller medan du tar Ipreziv om du:

- har problem med njurarna,
- genomgår dialys eller nyligen genomgått njurtransplantation,
- haft en allvarlig leversjukdom,

- har hjärtproblem (inklusive hjärtsvikt, nyligen inträffad hjärtinfarkt),
- har haft en stroke,
- har lågt blodtryck, eller känner dig yr eller nära att svimma,
- har kräkningar, nyligen haft kräkningar eller har diarré,
- har förhöjda kaliumhalter i blodet,
- har en sjukdom i binjuren som kallas primär hyperaldosteronism
- har fått veta att du har förträngningar i hjärtklaffarna (kallas aorta- eller mitralklaffstenos) eller att din hjärtmuskel är onormalt tjock (kallas obstruktiv hypertrof kardiomyopati)
- tar något av följande läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - o en ACE-hämmare (till exempel enalapril, lisinopril, ramipril), särskilt om du har diabetesrelaterade njurproblem.
 - o aliskiren

Din läkare kan behöva kontrollera njurfunktion, blodtryck och mängden elektrolyter (t.ex. kalium) i blodet med jämna mellanrum.

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Ipreziv”.

Om du tror du är eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Ipreziv rekommenderas inte i tidig graviditet och ska INTE tas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnittet om graviditet).

Liksom för alla andra angiotensin II receptorhämmande läkemedel kan azilsartanmedoxomil vara mindre effektiv med att sänka blodtrycket hos svarta patienter.

Barn och ungdomar

Det finns ingen erfarenhet av användning av Ipreziv hos barn och ungdomar under 18 års ålder. Därför bör Ipreziv inte ges till barn eller ungdomar.

Andra läkemedel och Ipreziv

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Ipreziv kan påverka andra läkemedels effekt och vissa läkemedel kan påverka Iprezivs effekt.

Tala särskilt om för läkare om du tar något av följande läkemedel:

- litium (ett läkemedel för psykiska sjukdomar),
- icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) som ibuprofen, diklofenak eller celecoxib (läkemedel för att lindra smärta och inflammation),
- acetylsalicylsyra om det tas mer än tre gånger per dag (läkemedel för att lindra smärta och inflammation)
- läkemedel som höjer kaliumhalten i blodet, däribland kaliumtillskott, kaliumsparande läkemedel (vissa "urindrivande tabletter") eller saltersättningsmedel som innehåller kalium,
- heparin (ett blodförtunnande läkemedel),
- diuretika (urindrivande tabletter),
- aliskiren eller andra läkemedel för att sänka blodtrycket (angiotensinkovertashämmare såsom enalapril, lisinopril, ramipril eller angiotensin –II- receptorblockerare såsom valsartan, temisartan och irbesartan).

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Ipreziv” och ”Varningar och försiktighet”).

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror du är eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Ipreziv före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället rekommendera ett annat läkemedel än Ipreziv till dig.

Ipreziv rekommenderas inte i början av graviditeten och ska INTE tas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka forsterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Ipreziv rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling för dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller fötts för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Ipreziv har troligtvis ingen påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Vissa personer kan emellertid uppleva trötthet eller yrsel när de tar Ipreziv, och om detta händer dig kör inte fordon och använd inga verktyg eller maskiner.

3. HUR DU TAR IPREZIV

Ta alltid Ipreziv enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Det är viktigt att du tar Ipreziv varje dag.

Ipreziv ska sväljas. Ta tablettens tillsammans med rikligt med vatten.

Ipreziv kan tas med eller utan mat.

- Den normala startdosen är 40 mg en gång dagligen. Beroende på ditt blodtryckssvar kan din läkare höja dosen till högst 80 mg en gång dagligen.
- För patienter som är mycket äldre (75 år och äldre) kan läkaren rekommendera en lägre startdos på 20 mg en gång dagligen.
- Lider du av lätt till måttligt svår leversjukdom kan läkaren rekommendera en lägre startdos på 20 mg en gång dagligen.
- För patienter som nyligen har förlorat kroppsvätskor t.ex. genom kräkningar eller diarré, eller har tagit urindrivande tabletter kan läkaren rekommendera en lägre startdos på 20 mg en gång dagligen.
- Lider du samtidigt av andra sjukdomar som svår njursjukdom eller hjärtsvikt kommer din läkare att välja den lämpligaste startdosen.

En sänkning av blodtrycket kommer att vara mätbart inom 2 veckor efter påbörjad behandling och full effekt av dosen kommer att ses inom 4 veckor.

Om du har tagit för stor mängd av Ipreziv

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många tabletter eller om någon annan har tagit din medicin. Du kan känna dig virrig eller yr om du tar mer än du borde.

Om du har glömt att ta Ipreziv

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta bara nästa dos på vanlig tid.

Om du slutar att ta Ipreziv

Slutar du att ta Ipreziv kan ditt blodtryck stiga igen. Sluta därför inte att ta Ipreziv utan att först ha talat med din läkare om alternativa behandlingar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Ipreziv orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

SLUTA omedelbart ta Ipreziv och kontakta läkare om du har någon av följande allergiska reaktioner, som inträffar sällan (hos färre än 1 av 1000 personer):

- Svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller hals (angioödem),
- Klåda på huden med upphöjda förhårnader.

Andra möjliga biverkningar är:

Vanliga biverkningar som förekommer hos färre än 1 av 10 personer:

- Yrsel
- Diarré
- Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet (påvisar muskelskada).

Mindre vanliga biverkningar som förekommer hos färre än 1 av 100 personer:

- Lågt blodtryck som kan göra att du känner dig svimfärdig eller yr
- Trötthet
- Svullna händer, anklar eller fötter (perifert ödem)
- Hudutslag och klåda
- Illamående
- Muskelspasmer
- Förhöjt serumkreatinin i blodet (visar din njurfunktion)
- Ökade nivåer av urinsyra i blodet (visar din njurfunktion).

Sällsynta biverkningar som förekommer hos färre än 1 av 1000 personer:

- Förändrade blodprovssvar, inklusive sänkning av ett protein i de röda blodkropparna (hemoglobin).

När Ipreziv tas med klortalidon (urindrivande läkemedel), har högre nivåer av vissa ämnen i blodet (tex kreatinin, som visar njurfunktionen) varit vanliga (hos färre än 1 av 10 användare) och även lågt blodtryck är vanligt.

Svullna händer, anklar eller fötter är vanligare (hos färre än 1 av 10 användare) när Ipreziv tas med amlodipin (en kalciumantagonist för behandling av högt blodtryck) än när endast Ipreziv tas (färre än 1 av 100 användare). Effekten uppträder oftare när amlodipin tas ensamt.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. HUR IPREZIV SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd Ipreziv före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara Ipreziv i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

Mediciner ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. FÖRPACKNINGENS INNEHÅLL OCH ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- **Aktiv substans** är azilsartanmedoxomil (som kalium) 20 mg, 40 mg eller 80 mg.
- **Övriga innehållsämnen** är mannitol, fumarsyra, natriumhydroxid, hydroxypropylcellulosa, kroskarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ipreziv är vita runda tabletter med ASL inpräglad på ena sidan och 10, 40 eller 80 på den andra. Ipreziv tillhandahålls i blisterförpackningar där varje blisterförpackning innehåller antingen 14 tabletter eller 15 tabletter, i kartonger innehållande:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tel: +44 (0) 203 116 8000

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)

Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB

Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: 0800 825 3325

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 (0) 23 566 8777

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: + 46 (0) 8 731 28 00

United Kingdom

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

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/YYYY}

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida:
<http://www.ema.europa.eu>