

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Edarbi 20 mg tablett
Edarbi 40 mg tablett
Edarbi 80 mg tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Edarbi 20 mg tablett

Hver tablett inneholder 20 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

Edarbi 40 mg tablett

Hver tablett inneholder 40 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

Edarbi 80 mg tablett

Hver tablett inneholder 80 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Edarbi 20 mg tablett

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

Edarbi 40 mg tablett

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

Edarbi 80 mg tablett

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Edarbi er indisert for behandling av essensiell hypertensjon hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

Intravaskulær volumdepleksjon

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

Svart populasjon

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos den svarte populasjonen, selv om det er observert mindre reduksjoner i blodtrykket sammenlignet med ikke-svart populasjon (se punkt 5.1). Dette har generelt vært tilfellet for andre angiotensin II-reseptor-antagonister (AT_1 -antagonister) og hemmere av angiotensin-konverterende enzym (ACE). Opptitrering av Edarbi og samtidig behandling for blodtrykkskontroll kan derfor være nødvendig hos svarte pasienter.

Pediatrik populasjon

Edarbi er ikke indisert for bruk hos barn eller ungdom under 18 år. Tilgjengelige data hos barn og ungdom i alderen 6 til < 18 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men det kan ikke gis noen anbefalinger om dosering. Sikkerhet og effekt av Edarbi hos barn < 6 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Andre og tredje trimester av svangerskapet (se punkt 4.4 og 4.6).
- Samtidig bruk av Edarbi og legemidler som inneholder aliskiren er kontraindisert hos pasienter med diabetes mellitus eller nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aktivert renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)

Hos pasienter hvor funksjonen til det vaskulære systemet og nyrene hovedsakelig avhenger av aktiviteten til RAAS (f.eks. pasienter med kongestiv hjertesvikt, alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller nyrearteriestenose), har behandling med legemidler som påvirker dette systemet, som angiotensinkonverterende enzym-hemmere (ACE-hemmere) og angiotensin II-reseptorantagonister,

vært forbundet med akutt hypotensjon, azotemi, oliguri eller, sjeldnere, akutt nyresvikt. Muligheten for tilsvarende effekter kan ikke utelukkes med Edarbi.

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

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

Dobbel blokade av RAAS

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

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

Nyretransplantasjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hypotensjon hos pasienter med volum- og/eller saltdepleksjon

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

Primær hyperaldosteronisme

Pasienter med primær hyperaldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensive legemidler som virker ved å hemme RAAS. Derfor anbefales ikke bruk av Edarbi hos disse pasientene.

Hyperkalemi

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

Aorta- og mitralklaffstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Graviditet

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

Litium

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

Edarbi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk anbefales ikke

Litium

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

Forsiktighet ved samtidig bruk

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

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

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

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

Ytterligere informasjon

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

Det er ikke rapportert klinisk signifikante interaksjoner i studier med azilsartanmedoksomil eller azilsartan gitt samtidig med amlodipin, antacida, klortalidon, digoksin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin og warfarin. Etter administrasjon med en blanding av cytokrom P450 (CYP)-substrater, ble det ikke observert noen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner med koffein (CYP1A2), tolbutamid (CYP2C9), deksametofan (CYP2D6) eller midazolam (CYP3A4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

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

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

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

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Azilsartanmedoksomil har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør imidlertid tas hensyn til at det kan oppstå tilfeldig svimmelhet eller tretthet.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Edarbi i doser på 20, 40 eller 80 mg har vært evaluert med hensyn til sikkerhet i kliniske studier hos voksne pasienter behandlet i opp til 56 uker. I disse kliniske studiene var bivirkningene som ble forbundet med behandling med Edarbi, hovedsakelig milde eller moderate, med en total forekomst lik placebo. Den vanligste bivirkningen var svimmelhet. Forekomsten av bivirkninger med denne behandlingen var ikke påvirket av kjønn, alder eller rase. Forekomst av bivirkninger ved bruk av Edarbi 20 mg var tilsvarende som for doser på 40 og 80 mg i én placebokontrollert studie.

Oversikt over bivirkninger

Bivirkninger basert på sammenslåtte data (40 mg og 80 mg) er presentert under i henhold til organklasser og foretrukket terminologi. Disse er rangert etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), inkludert isolerte rapporter. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

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

Undersøkelser

Serumkreatinin

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

Urinsyre

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

Hemoglobin og hematokrit

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

Pediatriisk populasjon

Det ble utført en klinisk studie om sikkerhet og effekt av Edarbi hos barn og ungdom i alderen 6 til < 18 år (se pkt. 5.1). Den generelle sikkerhetsprofilen til Edarbi hos den pediatriiske populasjonen var tilsvarende den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer

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

Behandling

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

Azilsartan fjernes ikke ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler som virker på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-antagonister, usammensatte ATC-kode: C09CA09.

Virkningsmekanisme

Azilsartanmedoksomil er et peroralt, aktivt prodrug som konverteres raskt til det virkestoffet azilsartan, som selektivt motvirker effektene til angiotensin II ved å blokkere bindingen til AT₁-receptoren i flere vev (se punkt 5.2). Angiotensin II er det viktigste pressorstoffet i RAAS, med effekter som inkluderer vasokonstriksjon, stimulering av syntese og frigjøring av aldosteron, hjertestimulering og reabsorpsjon av natrium i nyrene.

Blokkering av AT₁-reseptoren hemmer den negativt regulerende feedbackmekanismen for angiotensin II ved renin-utskillelse, men den resulterende økningen i plasma-renin-aktivitet og angiotensin II-sirkulerende nivåer overvinnes ikke den antihypertensive effekten av azilsartan.

Essensiell hypertensjon

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

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

	Placebo	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primært endepunkt:						
24-timers gjennomsnittlig SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Endring fra BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Endring fra BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Viktige sekundære endepunkt:						
Klinisk SBT: LS gjennomsnittlig endring fra baseline (BL) til uke 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Endring fra BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Endring fra BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Effekt på kardial repolarisering

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

Ytterligere informasjon

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

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

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

ACE-hemmere og angiotensin-II reseptorantagonister bør derfor ikke brukes samtidig hos pasienter med diabetisk nefropati.

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

Pediatrik populasjon

De antihypertensive effektene av azilsartanmedoksomil ble evaluert i en fase 3 randomisert, dobbeltblind studie med barn eller ungdom i alderen 6 til < 18 år med primær eller sekundær hypertensjon. Denne studien involverte en 6 ukers dobbeltblind, randomisert behandlingsfase (DB-fase), etterfulgt av en 2 ukers dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert tilbaketrekingsfase (WD-fase). I DB-fasen ble individene randomisert (1:1:1:1) til de følgende gruppene: azilsartanmedoksomil 10 mg, 20 mg og 40 mg / 80 mg (basert på individenes kroppsvekt) eller losartan. Alle pasienter startet på behandlingen med 10 mg i 2 uker. Deretter fortsatte pasientene enten på 10 mg eller ble opptitret til 20, 40 eller 80 mg. I WD-fasen ble individer randomisert (1:1) til å fortsette å ta den tidligere tilordnede aktive behandlingen eller ble byttet til placebo. Denne studien inkluderte også en 44 ukers åpen forlengelse (OL-fase) der alle individer mottok azilsartanmedoksomil eller azilsartanmedoksomil og andre antihypertensiva etter behov i en titrer-til-målblodtrykk-doseringsalgoritme som startet med 10 mg azilsartanmedoksomil.

I den 6 uker lange DB-fasen ble 162 individer eksponert for azilsartanmedoksomil. I den 2 uker lange WD-fasen ble 77 individer eksponert for azilsartanmedoksomil og 103 individer ble eksponert for placebo. I den 44 ukers OL-fasen ble 156 individer eksponert for azilsartanmedoksomil alene og 41 individer ble eksponert for azilsartanmedoksomil og andre antihypertensiva.

I den 2 uker lange tilbaketrekingsperioden var det et tap av blodtrykkskontroll hos pasienter randomisert til placebo, mens pasienter som fortsatte på azilsartanmedoksomilbehandling, hadde stabil blodtrykkskontroll. Forskjellen i gjennomsnittlig endring i sittende diastolisk blodtrykk fra uke 6 til uke 8 hos individene behandlet med azilsartanmedoksomil kontra placebo, var -5,42 mmHg (95 % KI, -7,29 til -3,55 mmHg; $p < 0,001$). Prosentandelen av individer som oppnådde målblodtrykk (definert som < 90. prosentil for alder, kjønn og høyde) ved uke 8 (uke 2 av tilbaketrekingsperioden),

var signifikant høyere med azilsartanmedoksomilbehandling sammenlignet med placebo. Individuer som ble behandlet med azilsartanmedoksomil (alle doser samlet), hadde en statistisk signifikant større endring i gjennomsnittlig sittende DBP fra baseline til uke 6 sammenlignet med individer behandlet med losartan. Effekten av azilsartanmedoksomil forble konsistent under den åpne fasen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Linearitet/ikke-linearitet

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

Karakteristika hos spesifikke pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Populasjonsfarmakokinetikken til azilsartan etter orale doser av azilsartanmedoksomil ble evaluert hos barn med hypertensjon i alderen 6 til < 18 år i en éndosestudie, samt i en flerdosestudie med 10 mg til maksimalt 80 mg over 6 uker. Generelt, en dose-proporsjonal økning av maksimal konsentrasjon ($C_{max,ss}$) og eksponering (AUC_{ss}) for azilsartan ble observert. Eksponering for azilsartan var avhengig av kroppsvekt, generelt en høyere eksponering ble observert for pediatriske pasienter som veide ≤ 50 kg, sammenlignet med dem som veide > 50 kg. Azilsartaneksponeringen var omtrent lik hos barn og voksne når det ble brukt allometrisk skalering.

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Kjønn

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

Rase

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

Studier med unge dyr

Studier om oral toksisitet hos ungdyr, som varte i opptil 3 måneder, med rotter (2 eller 3 uker gamle) med azilsartanmedoksomil alene eller i kombinasjon med M-II, viste at ungrøtter kan være mer mottakelige for angiotensin-relatert endret nyremorfologi og -funksjon ved eksponering fra postnatalt uke 2, noe som korresponderer med vekst- og modningsperioden til nyresystemet. Vekst- og modningsstadiet til det menneskelige nyresystemet strekker seg til 2 års alder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)
Fumarsyre (E297)
Natriumhydroksid
Hydroksypropylcellulose (E463)
Krysskarmellosenatrium
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-blisterpakninger

Pakningsstørrelser:

14, 28, 56 eller 98 tabletter; eller

Aluminium-blisterpakninger med tørkemiddel.

Pakningsstørrelser:

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/734/001 14 tabletter
EU/1/11/734/002 28 tabletter
EU/1/11/734/012 30 tabletter
EU/1/11/734/003 56 tabletter
EU/1/11/734/013 90 tabletter
EU/1/11/734/004 98 tabletter
EU/1/11/734/005 14 tabletter
EU/1/11/734/006 28 tabletter
EU/1/11/734/014 30 tabletter
EU/1/11/734/007 56 tabletter
EU/1/11/734/015 90 tabletter
EU/1/11/734/008 98 tabletter
EU/1/11/734/016 14 tabletter
EU/1/11/734/009 28 tabletter
EU/1/11/734/017 30 tabletter
EU/1/11/734/010 56 tabletter
EU/1/11/734/018 90 tabletter
EU/1/11/734/011 98 tabletter
EU/1/11/734/019 14 tabletter
EU/1/11/734/020 28 tabletter
EU/1/11/734/021 56 tabletter
EU/1/11/734/022 98 tabletter
EU/1/11/734/023 14 tabletter
EU/1/11/734/024 28 tabletter
EU/1/11/734/025 56 tabletter
EU/1/11/734/026 98 tabletter
EU/1/11/734/027 14 tabletter
EU/1/11/734/028 28 tabletter
EU/1/11/734/029 56 tabletter
EU/1/11/734/030 98 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 7. desember 2011

Dato for siste fornyelse: 14. november 2016

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet i er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date List), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Edarbi 20 mg tabletter
azilsartanmedoksomil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 20 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/734/001 14 tabletter
EU/1/11/734/002 28 tabletter
EU/1/11/734/012 30 tabletter
EU/1/11/734/003 56 tabletter
EU/1/11/734/013 90 tabletter
EU/1/11/734/004 98 tabletter
EU/1/11/734/019 14 tabletter
EU/1/11/734/020 28 tabletter
EU/1/11/734/021 56 tabletter
EU/1/11/734/022 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Edarbi 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Edarbi 20 mg tabletter
azilsartanmedoksomil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**Kartong****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Edarbi 40 mg tabletter
azilsartanmedoksomil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 40 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/734/005 14 tabletter
EU/1/11/734/006 28 tabletter
EU/1/11/734/014 30 tabletter
EU/1/11/734/007 56 tabletter
EU/1/11/734/015 90 tabletter
EU/1/11/734/008 98 tabletter
EU/1/11/734/023 14 tabletter
EU/1/11/734/024 28 tabletter
EU/1/11/734/025 56 tabletter
EU/1/11/734/026 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Edarbi 40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Edarbi 40 mg tabletter
azilsartanmedoksomil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong

1. LEGEMIDLETS NAVN

Edarbi 80 mg tabletter
azilsartanmedoksomil

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 80 mg azilsartanmedoksomil (som kalium).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/734/016 14 tabletter
EU/1/11/734/009 28 tabletter
EU/1/11/734/017 30 tabletter
EU/1/11/734/010 56 tabletter
EU/1/11/734/018 90 tabletter
EU/1/11/734/011 98 tabletter
EU/1/11/734/027 14 tabletter
EU/1/11/734/028 28 tabletter
EU/1/11/734/029 56 tabletter
EU/1/11/734/030 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Edarbi 80 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blisterpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Edarbi 80 mg tabletter
azilsartanmedoksomil

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Logo

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Edarbi 20 mg tabletter
Edarbi 40 mg tabletter
Edarbi 80 mg tabletter
azilsartanmedoksomil

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Edarbi er og hva det brukes mot

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

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Edarbi

Bruk ikke Edarbi dersom

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Edarbi hvis du

- har nyreproblemer
- er på dialyse eller nylig har hatt nyretransplantasjon
- har alvorlig leversykdom
- har hjerteproblemer (inkludert hjertesvikt, nylig hjerteinfarkt)

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

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

Se også informasjon i avsnittet «Bruk ikke Edarbi».

Du må informere legen din dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Edarbi er ikke anbefalt tidlig i svangerskapet, og må IKKE benyttes når du er mer enn 3 måneder gravid, ettersom det kan føre til alvorlige skader på barnet dersom det blir brukt på dette stadiet av svangerskapet (se avsnittet «Graviditet og amming»).

Edarbi kan være mindre effektiv i å senke blodtrykket hos pasienter av afrikansk opprinnelse.

Barn og ungdom

Det foreligger begrensede data vedrørende bruk av Edarbi hos barn eller ungdom under 18 år. Dette legemidlet bør derfor ikke gis til barn eller ungdom.

Andre legemidler og Edarbi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

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

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

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

Legen kan endre dosen din og/eller ta andre forholdsregler hvis du bruker en ACE-hemmer eller aliskiren (se også informasjon i avsnittene «Bruk ikke Edarbi» og «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Graviditet og amming

Graviditet

Du må informere legen din dersom du er gravid, tror du er gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vanligvis råde deg til å slutte å ta dette legemidlet før du blir gravid, eller så snart du vet du er gravid, og anbefale deg å bruke et annet legemiddel istedenfor Edarbi.

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

Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Edarbi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Edarbi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Det er viktig at du tar Edarbi hver dag på samme tidspunkt.

Edarbi inntas via munnen (oralt). Ta tablettene med rikelig med vann.

Du kan ta dette legemidlet med eller uten mat.

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

Dersom du tar for mye av Edarbi

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

Dersom du har glemt å ta Edarbi

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

Dersom du avbryter behandling med Edarbi

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Avbryt behandlingen med Edarbi og oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du har noen av de følgende allergiske reaksjonene, som forekommer sjeldent (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

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

Andre mulige bivirkninger omfatter:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- svimmelhet
- diaré
- økt blodkreatinfosfokinase (en indikator på muskelskade).

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer):

- lavt blodtrykk, som kan gjøre at du føler deg ør eller svimmel
- tretthetsfølelse
- tevelse i hendene, anklene eller føttene (perifert ødem)
- hudutslett og kløe
- kvalme
- muskelspasmer
- økt serumkreatinin i blodet (en indikator på nyrefunksjon)
- økt urinsyre i blodet.

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

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

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

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

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Edarbi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar Edarbi i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Edarbi

- **Virkestoffet** er azilsartanmedoksomil (som kalium).

Edarbi 20 mg: Hver tablett inneholder 20 mg azilsartanmedoksomil (som kalium)

Edarbi 40 mg: Hver tablett inneholder 40 mg azilsartanmedoksomil (som kalium)

Edarbi 80 mg: Hver tablett inneholder 80 mg azilsartanmedoksomil (som kalium)

- **Andre innholdsstoffer** er mannitol, fumarsyre, natriumhydroksid, hydroksypropylcellulose, krysskarmellosenatrium, mikrokrystallinsk cellulose og magnesiumstearat.

Hvordan Edarbi ser ut og innholdet i pakningen

Tablettene er hvite, runde og preget med «ASL» på én side og «20», «40» eller «80» på den andre. Edarbi leveres i blisterpakninger med enten 14 tabletter eller 15 tabletter, i esker som inneholder 14, 28, 56 eller 98 tabletter, og i blisterpakninger med tørkemiddel og med enten 14 tabletter eller 15 tabletter, i esker som inneholder 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Danmark

Tilvirker:

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda UAB

Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България

Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o

Tel: +420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: +49 (0) 800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS

Tel: +372 6177 669

Norge

Takeda AS

Tlf: + 47 6676 3030

infonorge@takeda.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80 09 111 120

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: + 46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informasjonskilder

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