

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edarbi 20 mg tabletit
Edarbi 40 mg tabletit
Edarbi 80 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Edarbi 20 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 20 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

Edarbi 40 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 40 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

Edarbi 80 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 80 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Edarbi 20 mg tabletit

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 6,0 mm, toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle ”20”.

Edarbi 40 mg tabletit

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 7,6 mm, toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle ”40”.

Edarbi 80 mg tabletit

Valkoinen tai lähes valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 9,6 mm, toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle ”80”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Edarbi on tarkoitettu aikuisille essentiaalisen hypertension hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun aloitusannos aikuisille on 40 mg kerran päivässä. Annos voidaan suurentaa enintään 80 mg:aan kerran päivässä, jos potilaan verenpainetta ei ole saatu pienemmällä annoksella riittävästi hallintaan.

Verenpainetta alentava vaikutus on suurelta osin havaittavissa 2 viikossa, ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 4 viikossa.

Jos potilaan verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan Edarbilla yksinään käytettynä, verenpainetta voidaan alentaa edelleen antamalla tämän lääkkeen kanssa muita verenpainelääkkeitä, esimerkiksi

diureetteja (kuten klooritalidonia ja hydroklooritiatsidia) ja kalsiumkanavan salpaajia (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät (65-vuotiaat ja vanhemmat)

Edarbin aloitusannostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2), mutta 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita hoidettaessa erittäin iäkkäitä potilaita (≥ 75 -vuotiaita), joilla saattaa olla hypotension riski.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, koska kokemusta Edarbi-valmisteen käytöstä tässä potilasryhmässä ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Hemodialyysi ei poista atsilsartaania systeemisestä verenkierrasta.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Edarbi-tablettien käyttöä ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten valmistetta ei suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Koska Edarbi-valmisteen käytöstä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon on vain vähän kokemusta, potilaan tarkkaa seurantaa ja 20 mg:n aloitusannosta on harkittava (ks. kohta 5.2).

Intravaskulaarinen volyymivaje

Jos potilaalla saattaa olla intravaskulaarinen volyymivaje tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiannoksia), Edarbi-hoito on aloitettava lääkärin tarkassa valvonnassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita (ks. kohta 4.4).

Mustaihoiset potilaat

Mustaihoisten potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, vaikka verenpainetta alentavan vaikutuksen on havaittu olevan mustaihoisilla hieman heikompi kuin muilla potilasryhmillä (ks. kohta 5.1). Tämä on yleensä todettu muiden angiotensiini II -reseptorin (AT_1) salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien yhteydessä. Edarbi-annoksen titraaminen suuremmaksi ja muu samanaikainen hoito saattaa tämän vuoksi olla mustaihoisilla potilailla tavallista useammin tarpeen.

Pediatriset potilaat

Edarbi-valmistetta ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten käyttöön. 6–< 18-vuotiaista lapsista ja nuorista saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta. Edarbi-tablettien turvallisuutta ja tehoa < 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Edarbi-tabletit otetaan suun kautta ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Edarbi -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aktivoitunut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä (RAA-järjestelmä)

Jos potilaan verisuonitonius ja munuaisten toiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti RAA-järjestelmän aktiivisuudesta (esim. kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai munuaisvaltimostenoosia sairastavat potilaat), tähän järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden, kuten angiotensiinia konvertoivan entsyymin (ACE:n) estäjien ja angiotensiini II -reseptorin salpaajien, käyttöön saattaa liittyä akuutti hypotensio, atsotemia, oliguria tai harvoin akuutti munuaisten vajaatoiminta. Samantyyppisiä vaikutuksia ei voida sulkea pois Edarbi-tabletteja käytettäessä.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa hypertensiopotilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaisvaltimostenoosi, koska kokemusta Edarbi-valmisteen käytöstä näissä potilasryhmissä ei ole (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Verenpaineen liiallinen aleneminen voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen, jos potilaalla on iskeeminen sydänlihassairaus tai iskeeminen aivoverisuonisairaus.

RAA-järjestelmän kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Munuaissiirto

Edarbin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole toistaiseksi kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Edarbin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, minkä vuoksi käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei suositella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Hypotensio potilailla, joilla on volyymivaje ja/tai natriumvaje

Edarbin käytön aloittamisen jälkeen saattaa esiintyä oireista hypotensiota, jos potilaalla on merkittävä volyymivaje ja/tai natriumvaje (esim. potilaalla on ollut oksentelua, ripulia tai potilas käyttää suuria diureettiansiirtoja). Hypovolemia on korjattava ennen Edarbi-hoidon aloittamista tai hoito on aloitettava lääkärin tarkassa seurannassa ja 20 mg:n aloitusannosta voidaan harkita.

Primaarinen hyperaldosteronismi

Potilaat, joilla on primaarinen hyperaldosteronismi, eivät yleensä saa vastetta verenpainelääkkeisiin, jotka vaikuttavat estämällä RAA-järjestelmän toimintaa. Edarbi-valmisteen käyttöä tämän potilasryhmän hoitoon ei siksi suositella.

Hyperkalemia

Muiden RAA-järjestelmään vaikuttavien lääkevalmisteiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavien lääkeaineiden (esim. hepariinin) samanaikainen käyttö Edarbi-tablettien kanssa saattaa johtaa verenpainepotilaiden seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen (ks. kohta 4.5). Iäkkäillä potilailla, munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla,

diabetespotilailla ja/tai muita samanaikaisia sairauksia sairastavilla potilailla on suurentunut hyperkalemian riski. Hyperkalemia voi johtaa potilaan kuolemaan. Kaliumpitoisuutta on syytä seurata asianmukaisesti.

Aorttaläpän ja hiippaläpän stenoosi, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

Erityinen varovaisuus on aiheellista, jos potilaalla on aortta- tai hiippaläpän stenoosi tai hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia (HOCM).

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaista, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla (ks. Kohta 4.8). Näillä potilailla ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, atsilsartaanimedoksomiilia käyttö on lopetettava ja aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Litium

Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien tavoin Edarbin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Edarbi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteet, joiden samanaikaista käyttöä ei suositella

Litium

Litiumin ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litiumtoksisuuden lisääntymistä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön yhteydessä saattaa esiintyä samankaltainen vaikutus. Koska atsilsartaanimedoksomiilin ja litiumin samanaikaisesta käytöstä ei ole kokemusta, tämän yhdistelmän käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmäkäyttö osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuutta suositellaan tarkkailemaan huolellisesti.

Valmisteet, joiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk), ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet

Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset COX-2-estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk) ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet), niiden verenpainetta alentava teho saattaa heikentyä. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa myös lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä ja suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Potilaan munuaisten toiminnan seurantaa ja riittävästä nesteytyksestä huolehtimista suositellaan hoidon alkuvaiheessa.

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet ja muut kaliumpitoisuuksia mahdollisesti suurentavat aineet

Käyttö yhdessä kaliumia säästävien diureettien, kaliumlisän, kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden tai muiden lääkevalmisteiden (esim. hepariinin) kanssa saattaa suurentaa kaliumpitoisuutta. Seerumin

kaliumpitoisuutta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

Muut tiedot

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että RAA-järjestelmän kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Atsilsartaanimedoksomiililla tai atsilsartaanilla ei ole todettu lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia seuraavien lääkeaineiden kanssa: amlodipiini, antasidit, klooritalidoni, digoksiini, flukonatsoli, glibenklamidi, ketokonatsoli, metformiini ja varfariini. Kun valmistetta oli annettu potilaille yhdessä sytokromi P450:n (CYP) testisubstraattiyhdistelmän kanssa, kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu kofeiinin (CYP1A2), tolbutamidin (CYP2C9), deksstrometorfaanin (CYP2D6) tai midatsolaamin (CYP3A4) kanssa.

Atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu esteraasien välityksellä ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi (ks. kohta 5.2). *In vitro* tutkimusten mukaan esteraasien inhibitiioon perustuvat yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. Kohta 4.4).
Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tietoja atsilsartaanimedoksomiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen angiotensiinia konvertoivan entsyymiin estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkevalmisteiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin angiotensiiniä konvertoivan entsyymiin estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Edarbi-valmisteen käytöstä imetyksen aikana, atsilsartaanimedoksomiilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden imetystä.

Hedelmällisyys

Tietoja atsilsartaanimedoksomiilin vaikutuksesta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Nonkliinisissä atsilsartaanitutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Atsilsartaanimedoksomiililla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoidon yhteydessä saattaa kuitenkin esiintyä toisinaan huimausta tai väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Edarbin turvallisuutta on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, joita hoidettiin enintään 56 viikon ajan 20 mg:n, 40 mg:n tai 80 mg:n annoksilla. Näissä kliinisissä tutkimuksissa Edarbin käyttöön liittyvät haittavaikutukset olivat enimmäkseen lieviä tai kohtalaisia, ja esiintymistiheys oli yleensä samankaltainen kuin lumelääkkeellä. Yleisin haittavaikutus oli huimaus. Ikä, sukupuoli tai rotu eivät vaikuttaneet tämän hoidon haittavaikutusten esiintyvyyteen. Haittavaikutuksia raportoitiin yhdessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa yhtä yleisesti 20 mg:n Edarbi-annoksella kuin 40 mg:n ja 80 mg:n annoksilla.

Haittavaikutustaulukko

Yhdistettyihin tietoihin (40 mg:n ja 80 mg:n annokset) perustuvat haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän ja suositeltujen termien mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty niiden esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä		
Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hermosto	Yleinen	Huimaus
Verisuonisto	Melko harvinainen	Hypotensio
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Melko harvinainen	Ripuli Pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen Harvinainen	Ihottuma, kutina Angioedeema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuntematon Melko harvinainen	Artralgia Lihasspasmit
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Uupuneisuus Perifeerinen edeema
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus
	Melko harvinainen	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus Suurentunut veren virtsahappopitoisuus / Hyperurikemia

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kun Edarbi-tabletteja annettiin yhdessä klooritalidonin kanssa, veren suurentuneen kreatiniinipitoisuuden ja hypotension esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen.

Kun Edarbi-tabletteja annettiin yhdessä amlodipiinin kanssa, perifeerisen edeeman esiintymistiheys lisääntyi melko harvinaisesta yleiseen, mutta esiintyvyys oli vähäisempää kuin amlodipiinia yksinään käytettäessä.

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön jälkeen (ks. Kohta 4.4).

Tutkimukset

Seerumin kreatiniinipitoisuus

Seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus oli satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa Edarbi-tablettien käytön yhteydessä samankaltaista kuin lumelääkkeillä. Kun Edarbi-tabletteja annettiin yhdessä diureettien (kuten klooritalidonin) kanssa, kreatiniinipitoisuuden suurenemisen ilmaantuvuus lisääntyi, mikä oli yhdenmukainen havainto muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien kanssa. Edarbi-tablettien ja diureettien yhteiskäytön aikana havaittuun seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemiseen liittyi suurempi verenpaineen aleneminen kuin yhtä lääkeainetta käytettäessä. Kreatiniinipitoisuuden suureneminen oli useissa tapauksissa ohimenevää tai se ei edennyt, kun potilaan hoitoa jatkettiin. Kun hoito keskeytettiin, suurin osa kohonneista arvoista, jotka eivät olleet pienentyneet hoidon aikana, korjautuivat ja useimpien tutkimuspotilaiden kreatiniinipitoisuus palautui lähtötilanteen tasolle tai lähelle sitä.

Virtsahappo

Keskimääräisten seerumin virtsahappopitoisuuksien pientä suurenemista on todettu Edarbi-valmisteella (10,8 µmol/l) lumelääkkeeseen verrattuna (4,3 µmol/l).

Hemoglobiini ja hematokriitti

Hemoglobiini- ja hematokriittiarvojen vähäistä alenemista (hemoglobiini aleni keskimäärin noin 3 g/l ja hematokriitti noin 1 tilavuusprosentin) havaittiin lumekontrolloiduissa monoterapiatutkimuksissa. Tämä vaikutus on havaittavissa myös muiden RAA-järjestelmää estävien lääkeaineiden käytön yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Edarbi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 6–< 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa tarkasteltiin kliinisessä tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Edarbi-valmisteen kokonaisturvallisuusprofiili pediatriasilla potilailla oli yhdenmukainen aikuisten tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella on todennäköistä, että yliannostus ilmenee lähinnä oireisena hypotensiona ja huimauksena. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa terveille aikuisille tutkimushenkilöille annettiin enintään 320 mg:n annos atsilsartaanimedoksomiilia kerran päivässä 7 päivän ajan, minkä tutkimushenkilöt sietivät hyvin.

Hoito

Jos oireista hypotensiota esiintyy, elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava ja vitaalitoimintoja on seurattava.

Atsilsartaani ei poistu elimistöstä dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC-koodi: C09CA09.

Vaikutusmekanismi

Atsilsartaanimedoksomiili on suun kautta otettuna aktiivinen aihiolääke, joka muuntuu nopeasti aktiiviseksi lääkeaineeksi, atsilsartaaniksi. Atsilsartaani estää selektiivisesti angiotensiini II:n vaikutuksia, estämällä sen sitoutumisen AT₁-reseptoriin monissa kudoksissa (ks. kohta 5.2). Angiotensiini II on RAA-järjestelmän tärkein verenpaineeseen vaikuttava aine, jonka vaikutuksia ovat verisuonten supistuminen, aldosteronin synteesin ja vapautumisen stimulointi, sydämen stimulointi ja natriumin takaisin imeytyminen munuaisissa.

AT₁-reseptorin salpaus estää reniinieritykseen kohdistuvan angiotensiini II:n negatiivisen palautevaikutuksen, mutta tästä aiheutuva plasman reniiniaktiivisuuden voimistuminen ja angiotensiini II -pitoisuuden suureneminen verenkierrossa eivät estä atsilsartaanin verenpainetta alentavaa tehoa.

Essentiaalinen hypertensio

Seitsemässä kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa arvioitiin yhteensä 5 941 aikuispotilasta (3 672 sai Edarbi-tabletteja, 801 sai lumelääkettä ja 1 468 sai aktiivista vertailuvalmistetta). 51 % potilaista oli miehiä, 26 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia (5 % oli ≥ 75-vuotiaita), 67 % oli valkoihoisia ja 19 % oli mustaihoisia.

Edarbi-valmistetta verrattiin lumelääkkeeseen ja aktiiviverrokkeihin kahdessa 6 viikon kestoisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. 24 tunnin ambulatoriseen verenpainemittaukseen (ABPM) perustuva keskimääräinen verenpaineen lasku lumelääkkeeseen verrattuna ja kliininen verenpaine esitetään kummankin tutkimuksen osalta alla olevassa taulukossa. 80 mg:n Edarbi-hoito alensi lisäksi systolista verenpainetta huomattavasti enemmän kuin olmesartaanimedoksomiiliin ja valsartaanin suurimmat hyväksytyt annostukset.

	Lume-lääke	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Ensisijainen päätetapahtuma: 24 tunnin keskimääräinen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg)						
Tutkimus 1						
Muutos lähtötilanteesta	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Tutkimus 2						
Muutos lähtötilanteesta	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2

	Lume- lääke	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Toissijainen keskeinen päätetapahtuma: Kliininen systolinen verenpaine: pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen muutos lähtötilanteesta viikkoon 6 (mm Hg) (LOCF)						
Tutkimus 1						
Muutos lähtötilanteesta	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Tutkimus 2						
Muutos lähtötilanteesta	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartaanimedoksomiili, LS = pienin neliösumma, LOCF = puuttuva arvo korvattu viimeisimmällä havainnoidulla arvolla

* Merkitsevä ero verrattuna lumelääkkeeseen portaitaisen analyysin tasolla 0,05

† Merkitsevä ero verrattuna vertailuvalmisteeseen/-valmisteisiin portaitaisen analyysin tasolla 0,05

Tutkimuksessa 2 saavutettu suurin annostus. Edarbi-annokset titrattiin viikolla 2 pakotetusti 20 mg:sta 40 mg:aan ja 40 mg:sta 80 mg:aan, ja olmesartaanimedoksomiiliannokset vastaavasti 20 mg:sta 40 mg:aan ja valsartaniannokset 160 mg:sta 320 mg:aan

Näissä kahdessa tutkimuksessa kliinisesti merkityksellisiä ja yleisimpiä haittavaikutuksia olivat huimaus, päänsärky ja dyslipidemia. Huimauksen esiintyvyys oli Edarbi-hoidossa 3,0 %, olmesartaanimedoksomiilihoidossa 3,3 % ja valsartaanihoidossa 1,8 %. Päänsäryn esiintyvyys oli Edarbi-hoidossa 4,8 %, olmesartaanimedoksomiilihoidossa 5,5 % ja valsartaanihoidossa 7,6 %. Dyslipidemian esiintyvyys oli Edarbi-hoidossa 3,5 %, olmesartaanimedoksomiilihoidossa 2,4 % ja valsartaanihoidossa 1,1 %.

Joko valsartaanilla tai ramipriililla aktiiviverrokkeina tehdyissä tutkimuksissa Edarbi-valmisteen verenpainetta alentava teho säilyi pitkäkestoisessa hoidossa. Yskän esiintyvyys oli Edarbi-hoitoa saaneilla vähäisempää (1,2 %) verrattuna ramipriiliin (8,2 %).

Atsilsartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus oli havaittavissa kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana, suurin verenpaineen aleneminen saavutettiin neljänteen hoitoviikkoon mennessä. Atsilsartaanimedoksomiilin verenpainetta alentava vaikutus säilyi myös annosten välisen 24 tunnin ajan. Systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen kohdistuvan lumekorjatun suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough-to-peak ratios) oli noin 80 % tai enemmän.

Hoidon lopettamisen jälkeistä verenpaineen äkillistä ja huomattavaa nousua ei havaittu 6 kuukauden Edarbi-hoidon jälkeen.

Lääkkeen turvallisuudessa tai tehossa ei havaittu eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä, mutta joidenkin iäkkäämpien yksilöiden suurempaa herkkyyttä verenpaineen alenemisen vaikutuksille ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.2). Muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien ja angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien tavoin verenpainetta alentava vaikutus oli heikompi mustaihoisilla potilailla (joilla esiintyy useammin pieniä reniinipitoisuuksia).

40 mg:n ja 80 mg:n Edarbi-tablettien käyttö samanaikaisesti kalsiumkanavan salpaajan (amlodipiinin) tai tiatsidityyppisen diureetin (klooritalidonin) kanssa alensi verenpainetta edelleen verrattuna näistä toisen verenpainelääkkeen käyttöön yksinään. Annosriippuvaiset haittavaikutukset, kuten huimaus, hypotensio ja seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen olivat yleisempiä yhdistelmäkäytössä diureettien kanssa kuin käytettäessä Edarbia yksinään, kun taas hypokalemiaa esiintyi vähemmän kuin käytettäessä diureetteja yksinään.

Edarbin myönteisiä vaikutuksia kuolleisuuteen ja kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tiedetä.

Vaikutus sydämen repolarisaatioon

Atsilsartaanimedoksimiiliin QT/QTc-aikaa pidentävän vaikutuksen todennäköisyyttä selvitettiin kattavassa QT/QTc-tutkimuksessa terveillä koehenkilöillä. Tutkimuksessa ei todettu viitteitä QT/QTc-ajan pidentymisestä 320 mg:n atsilsartaanimedoksimiiliannoksen käytön yhteydessä.

Muut tiedot

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaaliin tai kardiovaskulaariin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Atsilsartaanimedoksimiiliin verenpainetta alentavia vaikutuksia arvioitiin faasin 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 6–< 18-vuotiaita lapsia tai nuoria, joilla oli primaarinen tai sekundaarinen hypertensio. Tutkimukseen sisältyi 6 viikon kaksoissokkoutettu, satunnaistettu hoitovaihe, minkä jälkeen tuli 2 viikon kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu lopetusvaihe. Hoitovaiheessa koehenkilöt satunnaistettiin (1:1:1:1) seuraaviin ryhmiin: atsilsartaanimedoksimiili 10 mg, 20 mg tai 40 mg/80 mg (koehenkilön painon perusteella) tai losartaani. Kaikki potilaat aloittivat hoidon 10 mg:n annoksella 2 viikon ajan; sen jälkeen potilaat joko jatkoivat 10 mg:n annoksen ottamista tai heidän annostaan titrattiin ylöspäin annokseen 20 mg, 40 mg tai 80 mg. Lopetusvaiheessa koehenkilöt satunnaistettiin (1:1) joko jatkamaan heille aiemmin määrättyä aktiivihoitoa tai siirtymään lumehoitoon. Tutkimukseen kuului myös 44 viikon avoin jatkovaihe, jonka aikana kaikki koehenkilöt saivat atsilsartaanimedoksimiilia tai atsilsartaanimedoksimiilia tarvittaessa yhdessä muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa titrate-to-target-algoritmin mukaisesti, jolloin annosta titrattiin niin, että saavutettiin tavoiteltu verenpaine. Hoito aloitettiin 10 mg:n annoksella atsilsartaanimedoksimiilia.

Kuuden viikon hoitovaiheen aikana 162 koehenkilöä altistui atsilsartaanimedoksimiilille. Kahden viikon lopetusvaiheen aikana 77 koehenkilöä altistui atsilsartaanimedoksimiilille ja 103 koehenkilöä altistui lumelääkkeelle. Jatkovaiheen 44 viikon aikana 156 koehenkilöä altistui pelkästään atsilsartaanimedoksimiilille ja 41 koehenkilöä altistui atsilsartaanimedoksimiilille ja muille verenpainelääkkeille.

Kahden viikon lopetusvaiheen aikana verenpaine ei pysynyt hallinnassa niillä koehenkilöillä, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä, kun taas atsilsartaanimedoksimiilihoitoa jatkaneiden verenpaine

pysyi vakaasti hallinnassa. Ero keskimääräisessä istuma-asennossa mitatussa diastolisessa verenpaineen muutoksessa viikolta 6 viikolle 8 atsilsartaanimedoksomiililla hoidetulla koehenkilöillä ja lumelääkettä saaneilla oli -5,42 mmHg (95 %:n lv, -7,29 – -3,55 mmHg; $p < 0,001$). Niiden koehenkilöiden prosenttiosuus, jotka saavuttivat tavoiteverenpaineen (määritelmä < 90 . prosenttipisteen, sukupuolen ja pituuden suhteen) viikolla 8 (lopetusvaiheen viikko 2) oli merkitsevästi suurempi atsilsartaanimedoksomiilihoitoa saaneilla verrattuna lumehoitoa saaneisiin.

Atsilsartaanimedoksomiililla hoidetuilla koehenkilöillä (kaikki annokset yhdessä) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi muutos keskimääräisessä istuma-asennossa mitatussa diastolisessa verenpaineessa viikolta 6 kuin losartaanilla hoidetuilla koehenkilöillä. Atsilsartaanimedoksomiilin teho säilyi tasaisena ajan mittaan avoimen vaiheen aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa ja/tai imeytymisen aikana nopeasti vaikuttavaksi aineeksi, atsilsartaaniksi. *In vitro* tutkimusten perusteella karboksimeetyleenibutenolidaasi osallistuu suolistossa ja maksassa tapahtuvaan hydrolyysiin. Myös plasman esteraasit osallistuvat prosessiin, jossa atsilsartaanimedoksomiili hydrolysoituu atsilsartaaniksi.

Imeytyminen

Atsilsartaanimedoksomiilin arvioitu absoluuttinen oraalin biologinen hyötyosuus on plasman atsilsartaanipitoisuuksien perusteella noin 60 %. Kun atsilsartaanimedoksomiilia otetaan suun kautta, huippupitoisuus ($C_{\max}$) plasmassa saavutetaan 1,5–3 tunnin kuluessa tablettien ottamisesta. Ruoka ei vaikuta atsilsartaanin biologiseen hyötyosuuteen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Atsilsartaanin jakautumistilavuus on noin 16 litraa. Atsilsartaani sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (> 99 %), lähinnä seerumin albumiiniin. Proteiineihin sitoutuminen on tasaista, kun atsilsartaanipitoisuudet plasmassa ovat selvästi suositusannoksilla saavutetun tason yläpuolella.

Biotransformaatio

Atsilsartaani metaboloituu kahdeksi pääasialliseksi metaboliitiksi. Tärkein metaboliitti plasmassa muodostuu *O*-dealkylaation kautta, ja tästä metaboliitista käytetään nimitystä M-II. Vähäisempi metaboliitti, M-I, muodostuu dekarboksylaation kautta. Systeeminen altistus pääasialliselle ja vähäisemmälle metaboliitille oli ihmisellä noin 50 %, ja alle 1 % altistuksesta atsilsartaanille. Metaboliitit M-I ja M-II eivät vaikuta atsilsartaanimedoksomiilin farmakologiseen aktiivisuuteen. Atsilsartaanin metaboliasta vastaava pääasiallinen entsyymi on CYP2C9.

Eliminaatio

Suun kautta annetun ^{14}C -merkityn atsilsartaanimedoksomiilin radioaktiivisuudesta noin 55 % oli havaittavissa ulosteessa ja noin 42 % virtsassa. 15 % virtsaan erittyneestä määrästä esiintyi atsilsartaanina. Atsilsartaanin eliminaation puoliintumisaika on noin 11 tuntia ja munuaispuhdistuma on noin 2,3 ml/min. Atsilsartaanin vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 5 päivän kuluessa eikä kumuloitumista plasmassa ole havaittavissa kerran päivässä toistuvassa annossa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Altistuksen atsilsartaanille todettiin olevan suhteessa annokseen atsilsartaanimedoksomiilin annosalueella 20 mg - 320 mg kerta-annoksena tai toistuvina annoksina annettuna.

Erityispopulaatioryhmät

Pediatriset potilaat

Atsilsartaanin populaatiofarmakokinetiikkaa suun kautta otettujen atsilsartaanimedoksomiiliannosten jälkeen arvioitiin 6–< 18-vuotiailla lapsilla, joilla oli kohonnut verenpaine, 6 viikon ajan yhden annoksen tutkimuksessa sekä useiden annosten tutkimuksessa, jossa koehenkilöille annetut annokset olivat 10 mg:sta enintään 80 mg:aan. Atsilsartaanin maksimipitoisuuden ($C_{\max,ss}$) sekä altistuksen (AUC_{ss}) havaittiin yleisesti suurenevan suhteessa annokseen. Atsilsartaanin altistus oli

painoriippuvaista; yleisesti suurempi altistus havaittiin niillä pediatriisilla potilailla, jotka painoivat ≤ 50 kg kuin niillä, jotka painoivat > 50 kg. Atsilsartaanialtistus oli lapsilla ja aikuisilla vastaavaa, kun sovellettiin allometristä porrastusta.

Iäkkäät henkilöt

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja nuorten (18-45-vuotiaiden) ja iäkkäiden (65-85-vuotiaiden) potilaiden välillä.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää, keskivaikeaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kokonaisaltistus (AUC) atsilsartaanille suureni +30 % (lievä vajaatoiminta), +25 % (keskivaikea vajaatoiminta) ja +95 % (vaikea vajaatoiminta). Loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla dialyysihoitoa saavilla potilailla ei havaittu AUC-arvon suurenemista (+5 %). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden hoidosta ei kuitenkaan ole kliinistä kokemusta (ks. kohta 4.2). Atsilsartaani ei poistu systeemisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla.

Maksan vajaatoiminta

Kun Edarbia annettiin enintään 5 päivän ajan lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, altistus atsilsartaanille suureni vain vähän (AUC-arvo nousi 1,3 – 1,6-kertaisesti (ks. kohta 4.2). Edarbia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Sukupuoli

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja miesten ja naisten välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Rotu

Atsilsartaanin farmakokinetiikassa ei ole merkittäviä eroja mustaihoisen ja valkoihoisen väestön välillä. Annosta ei tarvitse muuttaa rodun perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Atsilsartaanimedoksomiilia ja ihmisellä esiintyvää pääasiallista metaboliittia, M-II, tutkittiin prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa toistuvan altistuksen aiheuttaman toksisuuden, reproduktiotoksisuuden, mutageenisuuden ja karsinogeenisuuden selvittämiseksi.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa annokset, joista aiheutui kliiniseen terapeuttiseen annosalueeseen verrattavissa oleva altistus, aiheuttivat normotensiivisille eläimille punasoluarvojen pienenemistä, muutoksia munuaisissa ja munuaisten hemodynaamikassa sekä kaliumpitoisuuden suurenemista seerumissa. Nämä vaikutukset voitiin estää suun kautta annetulla keittosuolaliuoksella eikä niillä ole kliinistä merkitystä hypertension hoidossa.

Rotilla ja koirilla todettiin plasman reniiniaktiivisuuden lisääntymistä sekä munuaisten jukstaglomerulaarisolujen hypertrofiaa/hyperplasiaa. Nämä muutokset ovat myös angiotensiinia konvertoivan entsyymin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutus eikä niillä vaikuta olevan kliinistä merkitystä.

Atsilsartaani ja M-II läpäisivät istukan ja niitä havaittiin tiineiden rottien sikiöissä ja niitä erittyi imettävien rottien maitoon. Reproduktiotoksisuustutkimuksissa ei todettu vaikutuksia uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen. Teratogeenisuudesta ei ole näyttöä, mutta eläinkokeet viittasivat poikasten postnataaliseen kehitykseen kohdistuviin haitallisiin vaikutuksiin, kuten alhaiseen ruumiinpainoon, hieman hidastuneeseen fyysiseen kehitykseen (viivästynyt hampaiden puhkeaminen, korvakäytävien aukeaminen, silmien avautuminen) ja suurempaan kuolleisuuteen.

Atsilsartaanilla ja M-II:lla ei esiintynyt rotilla ja hiirillä viitteitä mutageenisuudesta tai olennaista klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä viitteitä karsinogeenisuudesta.

Nuorilla eläimillä tehdyt kokeet

Nuorilla rotilla (ikä 2 tai 3 viikkoa) tehdyissä toksisuuskokeissa, joiden kesto oli enintään 3 kuukautta ja joissa tarkasteltiin rotille suun kautta annettua atsilsartaanimedoksimiiliä (pelkästään tai yhdessä M-II:n kanssa), havaittiin, että nuoret rotat saattavat olla herkempiä angiotensiinistä johtuvalle munuaisten morfologian ja toiminnan muuttumiselle, kun altistus tapahtuu syntymän jälkeen viikosta 2 alkaen, mikä vastaa munuaisten kasvun ja kypsymisen kautta. Ihmisellä munuaisten kasvun ja kypsymisen vaihe jatkuu noin 2 vuoden ikään asti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Fumaarihappo (E 297)
Natriumhydroksidi
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Kroskarmelloosinatrium
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Magnesiumstearaatti (E 572)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniläpipainopakkauksia

Pakkauskoot: 14, 28, 56 tai 98 tablettia;

tai

Alumiiniläpipainopakkauksia, joissa kuivausainetta.

Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Tanska
medinfoEMA@takeda.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. joulukuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14 marraskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAVALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanti

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin- 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kartonkirasia****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Edarbi 20 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 20 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Edarbi 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edarbi 20 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kartonkirasia****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Edarbi 40 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 40 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Edarbi 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edarbi 40 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kartonkirasia****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Edarbi 80 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 80 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 tablettia
28 tablettia
30 tablettia
56 tablettia
90 tablettia
98 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Edarbi 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Edarbi 80 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Logo

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Edarbi 20 mg tabletit
Edarbi 40 mg tabletit
Edarbi 80 mg tabletit
atsilsartaanimedoksomiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta -4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Edarbi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Edarbi-valmistetta
3. Miten Edarbi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Edarbi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Edarbi on ja mihin sitä käytetään

Edarbi-tabletit sisältävät vaikuttavana aineena atsilsartaanimedoksomiilia, joka kuuluu angiotensiini II -reseptorin salpaajiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään. Angiotensiini II on aine, jota esiintyy elimistössä luontaisesti ja joka aiheuttaa verisuonten supistumista, jolloin verenpaine nousee. Edarbi estää tämän vaikutuksen siten, että verisuonet rentoutuvat, jolloin verenpaine alenee.

Tätä lääkettä käytetään aikuisille (yli 18-vuotiaille) korkean verenpaineen (essentiaalisen hypertension) hoitoon.

Verenpaine laskee mitattavasti 2 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta, ja annoksen täysi teho saavutetaan 4 viikon kuluessa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Edarbi-valmistetta

Älä ota Edarbi-valmistetta

- jos **olet allerginen** atsilsartaanimedoksomiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu Kohdassa 6).
- jos **olet ollut raskaana yli 3 kuukautta**. (On myös parempi välttää tämän lääkkeen käyttöä alkuraskauden aikana – ks. kohta Raskaus).
- jos sinulla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta ja sinua hoidetaan verenpainetta alentavalla lääkkeellä, joka sisältää aliskireeniä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Edarbi-valmistetta etenkin seuraavissa tilanteissa:

- jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä.
- jos saat dialyysihoitoa tai sinulle on äskettäin tehty munuaissiirto.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

- jos sinulla on sydänongelmia (sydämen vajaatoiminta, äskettäinen sydäninfarkti mukaan lukien).
- jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus.
- jos sinulla on matala verenpaine tai huimausta tai outo epätodellinen olo.
- jos sinulla on oksentelua, sinulla on äskettäin ollut voimakasta oksentelua tai jos sinulla on ripuli.
- jos veresi kaliumpitoisuus on suurentunut (havaitaan verikokeissa).
- jos sinulla on primaariseksi hyperaldosteronismiksi kutsuttu lisämunuaissairaus.
- jos sinulle on kerrottu, että sinulla on sydämen läppien ahtauma (aortta- tai mitraaliläpän stenoosi) tai että sydänlihaksesi on paksuuntunut poikkeavasti (hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia).
- jos otat mitä tahansa seuraavista korkean verenpaineen hoitoon käytetyistä lääkkeistä:
 - o ACE:n estäjä (esimerkiksi enalapriili, lisinopriili, ramipriili), erityisesti, jos sinulla on diabetekseen liittyviä munuaisongelmia
 - o aliskireeni.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ripulia Edarbi ottamisen jälkeen. Lääkäri päättää hoidon jatkamisesta. Älä lopeta Edarbi ottamista oma-aloitteisesti.

Lääkärisi saattaa tarkistaa munuaistesi toiminnan, verenpaineen ja veresi elektrolyyttien (esim. kaliumin) määrän säännöllisesti.

Katso myös kohdassa "Älä ota Edarbi-tabletteja" olevat tiedot.

Kerro lääkärillesi, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Edarbi-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa raskauden ensimmäisen kolmen kuukauden jälkeen käytettynä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi (ks. kohta "Raskaus ja imetys"). Edarbi-tablettien verenpainetta alentava vaikutus saattaa olla heikompi mustaihoisilla potilailla.

Lapset ja nuoret

Edarbi-tablettien käytöstä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille on niukasti tietoa, joten tätä lääkettä ei saa antaa lapsille tai nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Edarbi

Kerro lääkärillesi tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Edarbi saattaa vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden toimintaan ja jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa Edarbin toimintaan.

Sinun on kerrottava lääkärille erityisesti, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- litium (mielenterveyslääke)
- tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet), kuten ibuprofeeni, diklofenaakki tai selekoksibi (kipua ja tulehdusta lievittäviä lääkkeitä)
- asetyylisalisyylihappo, jos otat sitä yli 3 g päivässä (kipua ja tulehdusta lievittävä lääke)
- veren kaliumpitoisuutta suurentavia lääkkeitä, joita ovat kaliumlisät, kaliumia säästävät lääkkeet (tietyt nesteenoistolääkkeet) tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet
- hepariini (verenohennuslääke)
- nesteenoistolääkkeet (diureetit)
- aliskireeniä tai muita verenpainetta alentavia lääkkeitä (angiotensiinikonvertaasin estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajia, kuten enalapriiliä, lisinopriiliä, ramipriiliä tai valsartaania, telmisartaania, irbesartaania).

Lääkärisi on ehkä muutettava annostustasi ja/tai ryhdyttävä muihin varotoimenpiteisiin:

Jos otat ACE:n estäjää tai aliskireeniä (katso myös tiedot kohdista "Älä ota Edarbi-tabletteja" ja "Varoitukset ja varotoimet")

Raskaus ja imetys

Raskaus

Kerro lääkärille, jos arvelet olevasi raskaana (tai saatat tulla) raskaaksi. Yleensä lääkäri tuolloin neuvoo sinua lopettamaan tämän lääkkeen käytön ennen raskautta tai heti kun tiedät olevasi raskaana ja neuvoo käyttämään toista lääkettä Edarbi-valmisteen sijasta.

Edarbi-valmistetta ei suositella käytettäväksi raskauden alkuvaiheessa ja sitä ei saa käyttää raskauden kolmen ensimmäisen kuukauden jälkeen, sillä se voi aiheuttaa vakavaa haittaa lapsellesi, jos sitä käytetään kolmannen raskauskuukauden jälkeen.

Imetys

Kerro lääkärille jos imetat. Edarbi-valmisteen käyttöä ei suositella imettäville äideille ja lääkäri voi valita sinulle toisen hoidon, jos haluat imettää, etenkin jos lapsesi on vastasyntynyt tai on syntynyt keskosena.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Edarbi-valmiste ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Joillakin potilailla saattaa kuitenkin esiintyä väsymystä tai huimausta tämän lääkkeen käytön aikana. Jos sinulla esiintyy tällaista, älä aja äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita.

Edarbi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Edarbi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. On tärkeää, että Edarbi-valmistetta otetaan joka päivä samaan aikaan.

Edarbi otetaan suun kautta. Niele tabletti runsaan vesimäärän kanssa.

Tämä lääke voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

- Tavanomainen aloitusannos on 40 mg kerran päivässä. Lääkäri saattaa suurentaa annoksen enintään 80 mg:aan kerran päivässä, verenpaineesta todetusta vaikutuksesta riippuen.
- Hyvin iäkkäille potilaille (75-vuotiaille ja sitä vanhemmille) lääkäri saattaa suositella pienempää 20 mg:n aloitusannosta kerran päivässä otettuna.
- Jos sinulla on lievä tai keskivaikea maksasairaus, lääkäri saattaa suositella pienempää 20 mg:n aloitusannosta kerran päivässä otettuna.
- Jos potilaalla on esimerkiksi oksentelun, ripulin tai nesteenpoistolääkkeiden aiheuttama nestevaje, lääkäri saattaa suositella pienempää 20 mg:n aloitusannosta kerran päivässä otettuna.
- Jos sinulla on muita samanaikaisia sairauksia, kuten vaikea munuaissairaus tai sydämen vajaatoiminta, lääkäri määrää sinulle sopivan aloitusannoksen.

Jos otat enemmän Edarbi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta tablettia tai jos joku muu ottaa lääkettäsi, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin. Jos otat lääkettä enemmän kuin sinun pitäisi, sinulla saattaa esiintyä heikotusta tai huimausta.

Jos unohdat ottaa Edarbi-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Edarbi-valmisteen käytön

Jos lopetat Edarbi-valmisteen ottamisen, verenpaineesi saattaa nousta uudelleen. Älä siis lopeta Edarbin käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa muista hoitovaihtoehtoista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Edarbi-tablettien ottaminen ja hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista allergisista reaktioista, joita esiintyy harvoin (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

- hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turvotusta (angioedeema)
- ihon kutinaa, johon liittyy koholla olevia kyhmyjä iholla.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 10:stä):

- huimaus
- ripuli
- suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus (viittaa lihasvaurioon).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- matala verenpaine, joka saattaa aiheuttaa heikotusta tai huimausta
- väsymyksen tunne
- käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus (perifeerinen edeema)
- ihottuma ja kutina
- pahoinvointi
- lihaskouristukset
- suurentunut kreatiniinipitoisuus veren seerumissa (munuaisten toimintaa ilmaiseva arvo)
- suurentunut veren virtsahappopitoisuus.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta):

- verikoetulosten muutokset, kuten valkuaisaineen (hemoglobiinin) määrän väheneminen veren punasoluissa.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- nivelkipu
- Suoliston angioedeema: samankaltaisten valmisteiden käytön jälkeen on saatu ilmoituksia suoliston turvotuksesta, joka aiheuttaa oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia.

Kun Edarbia käytetään yhdessä klooritalidonin (nesteenoistolääke) kanssa, munuaisten toimintaa ilmaisevien tiettyjen kemiallisten aineiden (kuten kreatiniinin) määrän lisääntymistä veressä havaitaan yleisesti (harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä), matala verenpaine on myös yleistä.

Käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus on yleisempää (harvemmin kuin 1 potilaalla 10:stä), kun Edarbi-tabletteja otetaan yhdessä amlodipiinin (hypertension hoitoon käytetty kalsiuminestäjä) kanssa kuin jos Edarbia käytetään yksinään (harvemmin kuin 1 potilaalla 100:sta). Tämän vaikutuksen esiintymistiheys on suurin silloin, kun amlodipiinia käytetään yksinään.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Edarbi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä Edarbi-tabletit alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Edarbi sisältää

- **Vaikuttava aine** on atsilsartaanimedoksomiili (kaliumsuolana).
Edarbi 20 mg: Yksi tabletti sisältää 20 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana)
Edarbi 40 mg: Yksi tabletti sisältää 40 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana)
Edarbi 80 mg: Yksi tabletti sisältää 80 mg atsilsartaanimedoksomiilia (kaliumsuolana)
- **Muut aineet** ovat mannitoli, fumaarihappo, natriumhydroksidi, hydroksipropyyliselluloosa, kroscarmelloosinatrium, mikrokiteinen selluloosa ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tabletit ovat valkoisia ja pyöreitä, ja niiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”ASL” ja vastakkaiselle puolelle joko ”20”, ”40” tai ”80”.

Edarbi on pakattu läpipainopakkauksiin, joissa on joko 14 tablettia tai 15 tablettia ja jotka on pakattu 14, 28, 56 tai 98 tablettia sisältäviin kartonkirasioihin, tai kuivausainetta sisältäviin läpipainopakkauksiin, joissa on joko 14 tablettia tai 15 tablettia ja jotka on pakattu 14, 28, 30, 56, 90 tai 98 tablettia sisältäviin kartonkirasioihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Tanska

Valmistaja

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

България

Takeda България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80 09 111

España

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

Ireland

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

medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

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
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 10 10
medinfoEMA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMA@takeda.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/>