

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Edarbi 20 mg tabletter

Varje tablett innehåller 20 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

Edarbi 40 mg tabletter

Varje tablett innehåller 40 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

Edarbi 80 mg tabletter

Varje tablett innehåller 80 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Edarbi 20 mg tabletter

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

Edarbi 40 mg tabletter

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

Edarbi 80 mg tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Edarbi är avsett för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Äldre (65 år och däröver)

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

Nedsatt njurfunktion

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

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Edarbi har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och rekommenderas därför inte för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Då det finns begränsad erfarenhet av att använda Edarbi hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion rekommenderas noggrann övervakning och man bör överväga att ge 20 mg som startdos (se avsnitt 5.2).

Intravaskulär volymförlust

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

Svarta patienter

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

Pediatrisk population

Edarbi är inte avsett för barn och ungdomar under 18 år. Tillgänglig information om barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas. Säkerhet och effekt för Edarbi för barn under 6 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Samtidig användning av Edarbi och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Aktiverat renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)

Hos patienter vars vaskulära tonus och njurfunktion huvudsakligen beror på aktiviteten i RAAS (t.ex. patienter med hjärtsvikt, gravt nedsatt njurfunktion eller njurartärstenos) har behandling med

läkemedel som påverkar detta system, som ACE- hämmare (angiotensin converting enzyme inhibitors) och angiotensin II-receptorantagonister, förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt. Det kan inte uteslutas att liknande effekter uppträder med Edarbi.

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

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

Dubbel blockad av RAAS

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

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

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

Njurtransplantation

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

Nedsatt leverfunktion

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

Hypotoni hos patienter med volym- och/eller saltförlust

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

Primär hyperaldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism reagerar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av RAAS. Därför rekommenderas inte användning av Edarbi till dessa patienter.

Hyperkalemi

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

Aorta- och mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrof kardiomyopati

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

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med azilsartanmedoxomil avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Litium

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

Edarbi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning rekommenderas inte

Litium

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

Försiktighet krävs vid samtidig användning

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

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

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

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

Ytterligare upplysningar

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

Inga kliniskt signifikanta interaktioner har rapporterats i studier med azilsartanmedoxomil eller azilsartan som getts med amlodipin, antacida, klortalidon, digoxin, flukonazol, glyburid, ketokonazol, metformin eller warfarin. Efter administrering tillsammans med en blandning av testsubstrat för cytokrom P450 sågs inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med koffein (CYP1A2), tolbutamid (CYP2C9), dextrometorfan (CYP2D6) eller midazolam (CYP3A4).

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Det finns inga data från användning av azilsartanmedoxomil hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Azilsartanmedoxomil har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Det bör emellertid tas i beaktande att tillfällig yrsel och trötthet kan förekomma.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Biverkningstabell

Biverkningar baserade på sammanslagna data (40 och 80 mg-doser) är listade nedan enligt organsystem och rekommenderade termer. De är ordnade efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion		
Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
Blodkärll	Mindre vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Vanliga Mindre vanliga	Diarré Illamående
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga Sällsynta	Utslag, klåda Angioödem
Muskoskeletala systemet och bindväv	Ingen känd frekvens Mindre vanliga	Artralgi Muskelspasmer
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Trötthet Perifera ödem
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas
	Mindre vanliga	Förhöjt kreatinin i blod Förhöjd urinsyra i blod / Hyperurikemi

Beskrivning av vissa biverkningar

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

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

Intestinalt angioödem har rapporterats efter användning av angiotensin II-receptorantagonister (se avsnitt 4.4).

Undersökningar

Serumkreatinin

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

behandlingen återgått. Kreatininnivåerna återgick för de flesta försökspersoner till utgångsvärdena eller nära dessa.

Urinsyra

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

Hemoglobin och hematokrit

Begränsade minskningar av hemoglobin och hematokrit (genomsnittlig minskning på ca 3 g/l respektive en volymprocent) observerades i placebokontrollerade monoterapistudier. Denna effekt noteras också med andra hämmare av RAAS.

Pediatrik population

En klinisk studie av säkerheten och effekten för Edarbi för barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år har utförts (se avsnitt 5.1). Den totala säkerhetsprofilen för Edarbi för den pediatrika populationen stämde överens med den kända säkerhetsprofilen för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hantering

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

Azilsartan avlägsnas inte med dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-antagonister, ATC-kod: C09CA09.

Verkningsmekanism

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

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

Essentiell hypertoni

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtidig administrering av Edarbi 40 och 80 mg med en kalciumantagoist (amlodipin) eller ett tiazid-diuretikum (klortalidon) resulterade i ytterligare blodtryckssänkning jämfört med enbart andra blodtryckssänkande medel. Dosberoende biverkningar, inklusive yrsel, hypotoni och förhöjt serumkreatinin, var vanligare vid samtidig diuretika administrering jämfört med enbart Edarbi, medan hypokalemi var mindre vanligt jämfört med enbart diuretika.

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

Effekt på hjärtrepolarisering

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

Ytterligare upplysningar

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

Den blodtryckssänkande effekten av azilsartanmedoxomil har undersökts i en randomiserad dubbelblind fas 3-studie på barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år, med primär eller sekundär hypertoni. Studien omfattade en 6 veckor lång dubbelblind, randomiserad behandlingsfas, följt av en 2 veckor lång dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad utsättningsfas. I den dubbelblinda behandlingsfasen randomiserades försökspersonerna (1:1:1:1) till följande grupper: azilsartanmedoxomil 10 mg, 20 mg eller 40 mg/80 mg (baserat på kroppsvikt), eller losartan. Samtliga patienter inledde behandlingen med 10 mg i 2 veckor, och fortsatte sedan med antingen 10 mg eller upptitrerades till 20, 40 eller 80 mg. I utsättningsfasen randomiserades försökspersonerna (1:1) till att

fortsätta ta den aktiva behandling de tidigare tilldelats eller gå över till placebo. I studien ingick även en 44 veckor lång öppen förlängningsfas, under vilken samtliga försökspersoner fick azilsartanmedoxomil eller azilsartanmedoxomil plus andra antihypertensiva läkemedel efter behov enligt doseringsalgoritmen ”titrering till målblodtryck”, med början på 10 mg azilsartanmedoxomil.

Under den 6 veckor långa dubbelblinda behandlingsfasen fick 162 försökspersoner azilsartanmedoxomil. Under den 2 veckor långa utsättningsfasen fick 77 försökspersoner azilsartanmedoxomil och 103 fick placebo. Under den 44 veckor långa öppna förlängningsfasen fick 156 försökspersoner enbart azilsartanmedoxomil medan 41 försökspersoner fick azilsartanmedoxomil och andra antihypertensiva medel.

Under den 2 veckor långa utsättningsperioden försämrades blodtryckskontrollen hos de försökspersoner som randomiserats till placebo, medan de som stod kvar på azilsartanmedoxomil hade stabil blodtryckskontroll. Skillnaden i genomsnittlig förändring av diastoliskt blodtryck i sittande från vecka 6 till vecka 8 hos de försökspersoner som behandlats med azilsartanmedoxomil jämfört med placebo var -5,42 mmHg (95 % KI, -7,9 till -3,55 mmHg; $p < 0,001$). Procentandelen försökspersoner som uppnådde målblodtryck (definierat som < 90 :e percentilen för ålder, kön och längd) vecka 8 (vecka 2 i utsättningsperioden) var signifikant högre med azilsartanmedoxomil än med placebo. Försökspersoner som behandlades med azilsartanmedoxomil (alla doser sammantagna) fick samtliga en statistiskt signifikant större förbättring av diastoliskt blodtryck i sittande, från baslinjen till vecka 6, i jämförelse med dem som behandlades med losartan. Effekten av azilsartanmedoxomil kvarstod oförändrad under den öppna fasen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Egenskaper hos särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Populationsfarmakokinetiken för azilsartan efter perorala doser av azilsartanmedoxomil har undersökts hos hypertensiva barn i åldern 6 till < 18 år, både i en studie av engångsdoser och i en studie av flera doser på 10 mg till högst 80 mg i 6 veckor. Dosproportionerligt ökad maximal koncentration ($C_{\max,ss}$) och exponering (AUC_{ss}) observerades för azilsartan. Exponeringen för azilsartan var beroende av kroppsvikt, generellt var exponeringen högre observerades högre exponering för pediatrika patienter som vägde ≤ 50 kg än för patienter som vägde > 50 kg. Exponeringen för azilsartan var likartad hos barn och vuxna vid tillämpning av allometrisk skalning.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Kön

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

Ras

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Azilsartan och M-II passerade genom placentan och återfanns i foster hos gravida råttor och utsöndrades i mjölken hos digivande råttor. I reproduktionstoxicitetsstudier förekom ingen påverkan

på manlig eller kvinnlig fertilitet. Det finns inga belägg för teratogena effekter, men djurstudier tyder på potentiellt skadliga effekter för avkomman, som lägre kroppsvikt, viss fördröjning av fysisk utveckling (fördröjd framväxt av framtänder, lösgörande av ytteröra, öppning av öga) och högre dödlighet.

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

Studier på juvenila djur

Studier av juvenil oral toxicitet hos råttor (2 eller 3 veckor gamla), i upp till 3 månader, där azilsartanmedoxomil användes ensamt eller i kombination med M-II, visade att juvenila råttor lättare utvecklar en angiotensinrelaterad förändrad njurmorfologi och -funktion när de exponeras från vecka 2 postnalt, vilket motsvarar tillväxt- och mognadsperioden för det renala systemet. Hos människa varar tillväxt- och mognadsstadiet för det renala systemet till ungefär 2 års ålder.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Fumarsyra (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulosa (E 463)
Kroskarmellosnatrium
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumblister

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 56 eller 98 tabletter.

eller

Aluminiumblister med torkmedel

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 december 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 14 november 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

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

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Edarbi 20 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

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

Varje tablett innehåller 20 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Edarbi 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Edarbi 20 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda logotyp

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Edarbi 40 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

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

Varje tablett innehåller 40 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Edarbi 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Edarbi 40 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda logotyp

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Edarbi 80 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

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

Varje tablett innehåller 80 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Edarbi 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Edarbi 80 mg tabletter
azilsartanmedoxomil

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda logotyp

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Edarbi 20 mg tabletter

Edarbi 40 mg tabletter

Edarbi 80 mg tabletter

azilsartanmedoxomil

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande

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

1. Vad Edarbi är och vad det används för

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

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Edarbi

Ta INTE Edarbi om du

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Edarbi, särskilt om du:

- har problem med njurarna,
- genomgår dialys eller nyligen genomgått njurtransplantation,
- haft en allvarlig leversjukdom,
- har hjärtproblem (inklusive hjärtsvikt, nyligen inträffad hjärtinfarkt),
- har haft en stroke,

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

Tala med läkare om du upplever magsmärta, illamående, kräkningar eller diarré efter att ha tagit Edarbi. Din läkare kommer att ta beslut om fortsatt behandling. Sluta inte att ta Edarbi på eget bevåg.

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

Se även informationen under rubriken ”Ta inte Edarbi”.

Om du tror du är eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Edarbi rekommenderas inte i tidig graviditet och ska INTE tas under de 6 sista månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnittet ”Graviditet och amning”). Edarbi kan vara mindre effektivt med att sänka blodtrycket hos svarta patienter.

Barn och ungdomar

Det finns begränsade data om användning av Edarbi hos barn och ungdomar under 18 års ålder. Därför bör detta läkemedel inte ges till barn eller ungdomar.

Andra läkemedel och Edarbi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Edarbi kan påverka andra läkemedels effekt och vissa läkemedel kan påverka Edarbis effekt.

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

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

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder:

Om du tar en ACE-hämmare eller aliskiren (se även informationen under rubrikerna ”Ta inte Edarbi” och ”Varningar och försiktighet”).

Graviditet och amning

Graviditet

Om du tror du är eller blir gravid under behandlingen, kontakta din läkare. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta detta läkemedel före graviditet eller så snart du vet att du är gravid och istället

rekommendera ett annat läkemedel än Edarbi till dig.

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

Amning

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

Körförmåga och användning av maskiner

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

Edarbi innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Edarbi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Det är viktigt att du tar Edarbi varje dag, vid samma tid.

Edarbi ska sväljas. Ta tabletten tillsammans med rikligt med vatten.

Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat.

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

Om du har tagit för stor mängd av Edarbi

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

Om du har glömt att ta Edarbi

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

Om du slutar att ta Edarbi

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Sluta omedelbart ta Edarbi och kontakta läkare om du har någon av följande allergiska reaktioner, som inträffar sällan (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

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

Andra möjliga biverkningar är:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

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

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

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

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

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

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Ledvärk
- Intestinalt angioödem: svullnad i tarmen med symtom som magsmärta, illamående, kräkningar och diarré har rapporterats efter användning av liknande läkemedel.

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Edarbi ska förvaras

Förvara detta läkemedels utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvara Edarbi i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den **aktiva substansen** är azilsartanmedoxomil (som kalium).
Edarbi 20 mg: Varje tablett innehåller 20 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).
Edarbi 40 mg: Varje tablett innehåller 40 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).
Edarbi 80 mg: Varje tablett innehåller 80 mg azilsartanmedoxomil (som kalium).
- **Övriga innehållsämnen** är mannitol, fumarsyra, natriumhydroxid, hydroxypropylcellulosa, kroscarmellosnatrium, mikrokristallin cellulosa och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tabletterna är vita och runda, med ”ASL” inpräglad på ena sidan och ”20”, ”40” eller ”80” på den andra sidan.

Edarbi tillhandahålls i blisterförpackningar med antingen 14 tabletter eller 15 tabletter i kartonger innehållande 14, 28, 56 eller 98 tabletter och i blisterförpackningar med torkmedel med antingen 14 tabletter eller 15 tabletter i kartonger innehållande 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
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

BIANE 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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Takeda Pharma A/S

Τηλ: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<https://www.ema.europa.eu>.