

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Edarbi 20 mg tabletter

Hver tablet indeholder 20 mg azilsartan medoxomil (som kalium).

Edarbi 40 mg tabletter

Hver tablet indeholder 40 mg azilsartan medoxomil (som kalium).

Edarbi 80 mg tabletter

Hver tablet indeholder 80 mg azilsartan medoxomil (som kalium)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet.

Edarbi 20 mg tabletter

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, 6,0 mm i diameter, præget med "ASL" på den ene side og "20" på den anden side.

Edarbi 40 mg tabletter

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, 7,6 mm i diameter, præget med "ASL" på den ene side og "40" på den anden side.

Edarbi 80 mg tabletter

Hvide til næsten hvide, runde tabletter, 9,6 mm i diameter, præget med "ASL" på den ene side og "80" på den anden side

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Edarbi er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede startdosis til voksne er 40 mg én gang dagligt. Dosis kan øges til maksimalt 80 mg én gang dagligt til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret ved den lavere dosis.

Næsten maksimal antihypertensiv virkning opnås efter 2 uger. Maksimal virkning opnås efter 4 uger.

Hvis blodtrykket ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med Edarbi alene, kan der opnås yderligere blodtryksreduktion, når denne behandling administreres i kombination med andre antihypertensiva, herunder diuretika (såsom chlortalidon og hydrochlorthiazid) og calciumkanalblokkere (se pkt. 4.3, 4.4, 4.5 og 5.1).

Særlige patientgrupper

Ældre (65 år og derover)

Det er ikke nødvendigt at justere initialdosis af Edarbi hos ældre patienter (se pkt. 5.2), selvom det kan overvejes at give 20 mg som startdosis til de noget ældre patienter (≥ 75 år), der kan have risiko for hypotension.

Nedsat nyrefunktion

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom, da der ikke er erfaring med brug af Edarbi til disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2). Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Edarbi er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Edarbi ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Da der er begrænset erfaring med brug af Edarbi til patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion, anbefales tæt monitorering, og det bør overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 5.2).

Nedsat intravaskulær volumen

Edarbi bør initieres under tæt lægelig overvågning hos patienter med muligt nedsat intravaskulært volumen eller saltmangel (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika). Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis (se pkt. 4.4).

Negroid population

Der er ikke behov for dosisjustering hos den negroide population, selvom der er observeret mindre blodtrykssænkende virkning hos denne population sammenlignet med den ikke-negroide population (se pkt. 5.1). Dette har generelt været tilfældet for andre angiotensin II-receptor- (AT_1) antagonist og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Der kan, som følge heraf, hyppigere være behov for optitrering af Edarbi samt samtidig behandling ved blodtrykskontrol hos negroide patienter.

Pædiatrisk population

Edarbi er ikke indiceret til brug hos børn eller unge under 18 år. De foreliggende data om børn eller unge i alderen 6 til < 18 år er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering. Edarbis sikkerhed og virkning hos børn i alderen < 6 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

Administration

Edarbi er til oral brug og kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).
- Samtidig brug af Edarbi og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion ($GFR 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se pkt. 4.5 og 5.1).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Aktiveret renin-angiotensin-aldosteronsystem (RAAS)

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af aktiviteten af RAAS (f.eks. patienter med kongestivt hjertesvigt, svært nedsat nyrefunktion eller nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, såsom angiotensin-konverterende enzym (ACE)-inhibitorer og angiotensin II-receptorantagonister, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde med akut nyresvigt. Risikoen for tilsvarende virkninger med Edarbi kan ikke udelukkes.

Der bør udvises forsigtighed hos hypertensive patienter med svært nedsat nyrefunktion, kongestivt hjertesvigt eller nyrearteriestenose, da der ikke er erfaring med brug af Edarbi til disse patienter (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kraftigt blodtryksfald hos patienter med iskæmisk kardiomyopati eller iskæmisk cerebrovaskulær sygdom kan resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi.

Dobbelt hæmning af RAAS

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelt hæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Nyretransplantation

Der er på nuværende tidspunkt ingen erfaring med anvendelse af Edarbi til patienter, der for nylig har fået foretaget en nyretransplantation.

Nedsat leverfunktion

Edarbi er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og derfor bør Edarbi ikke anvendes hos denne patientgruppe (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hypotension hos volumen- og/eller saltdepleterede patienter

Hos patienter med markant volumen- og saltdepletering (f.eks. patienter med opkastninger, diarré, eller patienter, som har taget høje doser diuretika), kan der forekomme symptomatisk hypotension efter initiering af behandling med Edarbi. Hypovolæmi bør korrigeres før behandling med Edarbi, eller behandlingen bør starte under tæt lægelig overvågning. Det kan overvejes at give 20 mg som startdosis.

Primær hyperaldosteronisme

Patienter med primær hyperaldosteronisme vil normalt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme RAAS. Derfor bør Edarbi ikke anvendes til disse patienter.

Hyperkaliæmi

Baseret på erfaringen med brug af andre lægemidler, der påvirker RAAS, kan samtidig anvendelse af Edarbi med kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet (f.eks. heparin) medføre stigninger i serumkalium hos hypertensive patienter (se pkt. 4.5). Hos ældre patienter, patienter med nedsat nyrefunktion, diabetiske patienter og/eller patienter med andre komorbiditeter, er risikoen for hyperkaliæmi, der kan være fatal, forhøjet. Der bør foretages passende monitorering af kalium.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Der skal udvises ekstra forsigtighed hos patienter med aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Intestinalt angioødem

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør azilsartan medoxomil seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, medmindre den fortsatte behandling med angiotensin II-receptorantagonist er påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet skal behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Lithium

Som for andre angiotensin II-receptorantagonister frarådes kombinationen af lithium og Edarbi (se pkt. 4.5).

Edarbi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse frarådes

Lithium

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig anvendelse af lithium og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. En tilsvarende virkning kan forekomme med angiotensin II-receptorantagonister. Denne kombination frarådes på grund af manglende erfaring med samtidig anvendelse af azilsartan medoxomil og lithium. Såfremt denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithiumniveauet.

Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse

Nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), inklusive selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID

Når angiotensin II-receptorantagonister administreres samtidig med NSAID (f.eks. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (> 3 g/dag) og nonselektive NSAID), kan den antihypertensive virkning svækkes. Ydermere kan samtidig brug af angiotensin II-receptorantagonister og NSAID medføre øget risiko for svækkelse af nyrefunktionen samt øgning af serumkalium. Det tilrådes derfor at sørge for adækvat hydrering samt monitorering af nyrefunktionen, når behandlingen initieres.

Kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger indeholdende kalium og andre stoffer, der kan øge kaliumniveauet

Samtidig brug af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, salterstatninger, der indeholder kalium, eller andre lægemidler (f.eks. heparin) kan øge kaliumniveauet. Der bør foretages passende monitorering af serumkalium (se pkt. 4.4).

Supplerende oplysninger

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af RAAS gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere

hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Der er ikke rapporteret om klinisk signifikante interaktioner i studier med azilsartan medoxomil eller azilsartan administreret sammen med amlodipin, antacider, chlortalidon, digoxin, fluconazol, glyburid, ketoconazol, metformin og warfarin. Efter administration med en blanding af cytochrom P450 (CYP)-probesubstrater, blev der ikke observeret nogen klinisk signifikant lægemiddelinteraktion med koffein (CYP1A2), tolbutamid (CYP2C9), dextromethorphan (CYP2D6) eller midazolam (CYP3A4).

Azilsartan medoxomil hydrolyseres hurtigt af esteraser til den aktive del af azilsartan i mave-tarm-kanalen og/eller under optagelsen af medicin (se pkt. 5.2). *In vitro*-studier indikerede, at interaktioner baseret på hæmning af esterase er usandsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

I 1. trimester kan behandling med angiotensin II-receptorantagonister ikke anbefales (se pkt. 4.4).
I 2. og 3. trimester er behandling med angiotensin II-receptorantagonister kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4).

Der foreligger ingen data om brugen af azilsartan medoxomil hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med angiotensin-konverterende enzyminhibitorer i 1. trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en lille risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorantagonister, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister er påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i 2. og 3. trimester med angiotensin II-receptorantagonister kan medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3).

Hvis angiotensin II-receptorantagonister har været anvendt efter start af 2. trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4).

Amning

Det frarådes at anvende azilsartan medoxomil ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af Edarbi ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om virkningen af azilsartan medoxomil på den humane fertilitet. Non-kliniske studier viser, at azilsartan ikke synes at påvirke fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Azilsartan medoxomil påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Man skal dog være opmærksom på, at der kan forekomme lejlighedsvis svimmelhed eller træthed.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Edarbi i doser à 20, 40 eller 80 mg er blevet undersøgt for sikkerhed i kliniske studier hos voksne patienter behandlet i op til 56 uger. I disse kliniske studier var bivirkningerne forbundet med behandling med Edarbi overvejende milde eller moderate, med en generel forekomst svarende til forekomsten for placebo. Den mest almindelige bivirkning var svimmelhed. Incidensen af bivirkninger med denne behandling var ikke påvirket af køn, alder eller race. I et placebokontrolleret studie blev der indberettet samme hyppighed af bivirkninger ved Edarbi 20 mg dosis, som ved doser på 40 mg og 80 mg.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger baseret på sammenfattede data (40 mg og 80 mg doser) er angivet i nedenstående tabel i henhold til systemorganklasse og foretrukne termer.

Bivirkningerne er opdelt efter frekvens ud fra følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Bivirkninger fra kliniske studier og erfaringen efter markedsføring		
Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Almindelig Ikke almindelig	Diarré Kvalme
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig Sjælden	Udslæt, pruritus Angioødem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke kendt Ikke almindelig	Artralgi Muskelspasmer
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Træthed Perifert ødem
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet blodkreatininfosfokinase
	Ikke almindelig	Forhøjet blodkreatinin Forhøjet urinsyre i blodet/hyperurikæmi

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Når Edarbi blev administreret samtidig med chlortalidon, forhøjedes frekvensen af blodkreatinin, og frekvensen af hypotension blev forhøjet fra ikke almindelig til almindelig.

Når Edarbi blev administreret samtidig med amlodipin, blev frekvensen af perifere ødemer forhøjet fra ikke almindelig til almindelig, men frekvensen var lavere end for amlodipin alene.

Der er indberettet tilfælde af intestinalt angioødem efter brug af angiotensin II-receptorantagonister (se pkt. 4.4).

Undersøgelser

Serumkreatinin

Incidensen af forhøjet serumkreatinin efter behandling med Edarbi svarede til placebo i de randomiserede, placebokontrollerede monoterapistudier. Samtidig administration af Edarbi med diuretika, såsom chlortalidon, resulterede i en større forekomst af kreatinforhøjelser, hvilket er en observation, der stemmer overens med observationen for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer. Stigningerne i serum-kreatinin var forbundet med en større blodtryksreduktion ved samtidig administration af Edarbi og diuretika sammenlignet med administration af et enkelt lægemiddel alene. Mange af disse forhøjelser var forbigående eller ikke-progressive, mens patienterne fortsat modtog behandling. Efter seponering af behandlingen var den overvejende del af forhøjelserne, der ikke var forsvundet under behandlingen, reversible, og kreatininniveauet for størstedelen af patienterne vendte tilbage til baseline- eller næsten til baselineniveauet.

Urinsyre

Der blev observeret en lille gennemsnitlig stigning af urinsyre i serum med Edarbi (10,8 $\mu\text{mol/l}$) sammenlignet med placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hæmoglobin og hæmatokrit

Det blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdier (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 3 g/l og 1 volumenprocent) i placebokontrollerede monoterapistudier. Denne virkning er også set med andre inhibitorer af RAAS.

Pædiatrisk population

Der blev udført et klinisk studie af Edarbis sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6 til < 18 år (se pkt. 5.1). Edarbis overordnede sikkerhedsprofil i den pædiatriske population svarede til den kendte sikkerhedsprofil hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ud fra farmakologiske betragtninger vil de sandsynlige tegn på en overdosering være symptomatisk hypotension og svimmelhed. I kontrollerede, kliniske studier med raske voksne personer blev daglige doser på op til 320 mg azilsartan medoxomil administreret i 7 dage og var veltolererede.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension, skal der iværksættes understøttende behandling, og de vitale tegn skal monitoreres.

Azilsartan kan ikke fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, angiotensin II-antagonist, almindelig ATC-kode: C09CA09.

Virkningsmekanisme

Azilsartan medoxomil er et oralt aktivt prodrug, der hurtigt omdannes til den aktive del, azilsartan, som selektivt antagoniserer virkningerne af angiotensin II ved at blokere bindingen heraf til AT₁-receptoren i mange vævstyper (se pkt. 5.2). Angiotensin II er det primære pressorstof af RAAS

med virkninger, der omfatter vasokonstriktion, stimulering af syntese og frigivelse af aldosteron, hjertestimulering og renal reabsorption af natrium.

Blokering af AT₁-receptoren hæmmer reguleringen af angiotensin II's negative feedback på reninsekretionen, men de resulterende stigninger i plasmareninaktiviteten og det cirkulerende angiotensin II-niveau overvinder ikke azilsartans antihypertensive virkning.

Essentiell hypertension

I syv dobbeltblinde, kontrollerede studier blev i alt 5.941 voksne patienter vurderet (3.672 fik Edarbi, 801 fik placebo og 1.468 fik en aktiv komparator). 51 % af patienterne var mænd og 26 % var 65 år eller ældre (5 % \geq 75 år); 67 % var hvide og 19 % var negroide.

Edarbi blev sammenlignet med placebo og aktive komparatorer i to randomiserede, dobbeltblinde 6-ugers studier. Blodtryksreduktionerne sammenlignet med placebo baseret på 24-timers gennemsnitligt blodtryk ved ambulant blodtryksmåling (ABPM) og kliniske blodtryksmålinger for begge studier er vist i tabellen nedenfor.

Edarbi 80 mg resulterede endvidere i signifikant større reduktioner i SBP end de højeste godkendte doser af olmesartan medoxomil og valsartan.

	Placebo	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primært endepunkt:						
24-timers middel SBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Centralt sekundært endepunkt:						
Klinik-SBP: LS middel ændring fra baseline (BL) til uge 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Ændring fra BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie 2						
Ændring fra BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = least squares (mindste kvadraters metode), LOCF = Last observation Carried Forward (sidste udførte observation)

* Signifikant forskel vs. placebo ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

† Signifikant forskel vs. Komparator(er) ved 0,05 niveau inden for rammerne af den trinvis analyse

Maksimal dosis opnået i studie 2. Doserne blev optitreret ved uge 2 fra 20 til 40 mg og 40 til 80 mg for Edarbi, og 20 til 40 mg og 160 til 320 mg for henholdsvis olmesartan medoxomil og valsartan

I disse to studier omfattede klinisk vigtige og mest almindelige bivirkninger svimmelhed, hovedpine og dyslipidæmi. Svimmelhed blev observeret med en hyppighed på 3,0 %, 3,3 % og 1,8 %, hovedpine med en hyppighed på 4,8 %, 5,5 % og 7,6 % og dyslipidæmi med en hyppighed på 3,5 %, 2,4 % og 1,1 % for henholdsvis Edarbi, olmesartan medoxomil og valsartan.

I studier med aktive komparatorer med enten valsartan eller ramipril blev Edarbis antihypertensive virkning opretholdt ved langtidsbehandling. Der var en lavere forekomst af hoste med Edarbi (1,2 %) sammenlignet med ramipril (8,2 %).

Den antihypertensive virkning af azilsartan medoxomil viste sig inden for de 2 første uger efter dosering, med fuld opnået virkning efter 4 uger. Den blodtryksreducerende virkning af azilsartan medoxomil blev også opretholdt over hele doseringsintervallet på 24 timer. Den placebokorrigerede *trough-to-peak* ratio for SBP og DBP var ca. 80 % eller højere.

Der blev ikke observeret rebound-hypertension efter brat ophør med Edarbi efter 6 måneders behandling.

Der blev ikke observeret generelle forskelle i sikkerhed og virkning mellem ældre patienter og yngre patienter, men det kan ikke udelukkes, at nogle ældre er mere følsomme over for den blodtrykssænkende virkning (se pkt. 4.2). Som det også er tilfældet for andre angiotensin II-receptorantagonister og angiotensin-konverterende enzyminhibitorer, var den antihypertensive virkning lavere hos negroide patienter (normalt en population med lav-renin tilstande).

Samtidig administration af Edarbi 40 og 80 mg med en calciumkanalblokker (amlodipin) eller et diuretikum af thiazid-typen (chlortalidon) resulterede i yderligere blodtryksreduktion sammenlignet med de andre antihypertensiva alene. Dosisafhængige bivirkninger, herunder svimmelhed, hypotension og forhøjet serumkreatininniveau, forekom hyppigere med samtidig administration af et diuretikum sammenlignet med Edarbi alene. Hypokaliæmi forekom mindre hyppigt sammenlignet med et diuretikum alene.

De gavnlige virkninger af Edarbi på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet og målorganskade kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Påvirkning af kardial repolarisering

Der blev udført et indgående QT/QTc-studie for at vurdere azilsartan medoxomils potentiale for at forlænge QT/QTc-intervallet hos raske forsøgspersoner. Der var ikke evidens for QT/QTc-forlængelse ved en dosis på 320 mg azilsartan medoxomil.

Supplerende oplysninger

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning. VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelene ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACE-hæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

Pædiatrisk population

Azilsartan medoxomils antihypertensive virkninger blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet fase 3-studie med børn eller unge i alderen 6 til < 18 år med primær eller sekundær hypertension. Dette studie omfattede en 6-ugers dobbeltblindet, randomiseret behandlingsfase (DB-fase), efterfulgt af en 2-ugers dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret seponeringsfase (WD-fase). I DB-fasen blev patienterne randomiseret (1:1:1:1) til følgende grupper: azilsartan medoxomil 10 mg, 20 mg og 40 mg/80 mg (baseret på patientens legemsvægt) eller losartan. Alle patienter startede med 10 mg-behandlingen i 2 uger. Derefter fortsatte patienterne enten med 10 mg eller blev optitreret til

20, 40 eller 80 mg. I WD-fasen blev patienterne randomiseret (1:1) til at fortsætte med at tage deres tidligere tildelte aktive behandling eller overgå til placebo. Dette studie omfattede desuden en 44 ugers åben forlængelsesfase (OL-fase), hvor alle patienter fik azilsartan medoxomil eller azilsartan medoxomil og andre antihypertensiva som nødvendigt ifølge en doseringsalgoritme, der titrerede til det ønskede blodtryk, startende med 10 mg azilsartan medoxomil.

I 6-ugers DB-fasen blev 162 patienter eksponeret for azilsartan medoxomil. I 2-ugers WD-fasen blev 77 patienter eksponeret for azilsartan medoxomil, og 103 patienter blev eksponeret for placebo. I 44-ugers OL-fasen blev 156 patienter eksponeret for azilsartan medoxomil alene, og 41 patienter blev eksponeret for azilsartan medoxomil og andre antihypertensiva.

I 2-ugers seponeringsperioden var der tab af blodtrykskontrol hos patienter, der var blevet randomiseret til placebo, mens de patienter, der fortsatte med azilsartan medoxomil-behandlingen, havde stabil blodtrykskontrol. Forskellen i ændring af middelværdien for siddende diastolisk blodtryk fra uge 6 til uge 8 hos de patienter, der fik behandling med azilsartan medoxomil, kontra de patienter, der fik placebo, var -5,42 mmHg (95 % CI, -7,29 til -3,55 mmHg; $p < 0,001$). Den procentdel af patienter, der opnåede det ønskede blodtryk (defineret som < 90 .-percentilen for alder, køn og højde) ved uge 8 (uge 2 i seponeringsperioden), var signifikant højere med azilsartan medoxomil-behandling sammenlignet med placebo. Patienter, som fik behandling med azilsartan medoxomil (alle doser samlet set), havde en statistisk signifikant større ændring af middelværdien for siddende diastolisk blodtryk fra baseline til uge 6 sammenlignet med patienter, som fik behandling med losartan. Virkningerne af azilsartan medoxomil forblev ensartede over tid i den åbne fase.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter oral administration hydrolyseres azilsartan medoxomil hurtigt til den aktive del azilsartan i mave-tarm-kanalen og/eller under absorption. Baseret på *in vitro*-studier, er carboxymethylenbutenolidase involveret i hydrolysen i tarmen og leveren. Derudover er plasmaesteraser involveret i hydrolysen af azilsartan medoxomil til azilsartan.

Absorption

Azilsartan medoxomils estimerede absolutte orale biotilgængelighed baseret på plasmaniveauet af azilsartan er ca. 60 %. Efter oral administration af azilsartan medoxomil nås azilsartans peak-plasmakonzentration (C_{\max}) inden for 1,5 til 3 timer. Føde påvirker ikke azilsartans biotilgængelighed (se pkt. 4.2).

Fordeling

Azilsartans fordelingsvolumen er ca. 16 liter. Azilsartan er i høj grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %), hovedsagelig til serumalbumin. Proteinbindingen er konstant når plasmakonzentrationen af azilsartan er noget over det niveau, der blev opnået med de anbefalede doser.

Biotransformation

Azilsartan metaboliseres til to primære metabolitter. Den største metabolit i plasma dannes ved *O*-dealkylering, denne kaldes metabolit M-II, og den mindste metabolit dannes ved decarboxylering, denne kaldes metabolit M-I. Systemisk eksponering for de større og mindre metabolitter hos mennesker var henholdsvis ca. 50 % og mindre end 1 % for eksponeringen af azilsartan. M-I og M-II bidrager ikke til azilsartan medoxomils farmakologiske aktivitet. Det største enzym, der er ansvarligt for metabolisme af azilsartan, er CYP2C9.

Elimination

Efter en oral dosis på ^{14}C -mærket azilsartan medoxomil blev ca. 55 % af radioaktiviteten genfundet i fæces og ca. 42 % i urinen. 15 % af dosen blev udskilt i urinen som azilsartan.

Eliminationshalveringstiden for azilsartan er ca. 11 timer og renal clearance er ca. 2,3 ml/min.

Azilsartans steady-stateniveau opnås inden for 5 dage og der forekommer ingen ophobning i plasma ved gentagen dosering 1 gang dagligt.

Linearitet/non-linearitet

Dosisproportionaliteten ved eksponering blev fastslået for azilsartan i doseringsintervallet af azilsartan medoxomil fra 20 mg til 320 mg efter en enkelt- dosering eller efter flere doseringer.

Karakteristika hos specifikke patientgrupper

Pædiatrisk population

Azilsartans populationsfarmakokinetik efter orale doser af azilsartan medoxomil blev evalueret i et enkelt dosisstudie med børn i alderen 6 til < 18 år med hypertension samt i et flerdosisstudie med 10 mg til højst 80 mg i 6 uger. Den højeste koncentration ved ($C_{\max,ss}$) og eksponering (AUC_{ss}) af azilsartan øgedes generelt proportionelt med dosis. Eksponering for azilsartan afhang af legemsvægt og blev observeret generelt højere for pædiatriske patienter med en vægt ≤ 50 kg sammenlignet med dem med en vægt > 50 kg. Eksponering for azilsartan var sammenlignelig hos børn og voksne efter anvendelse af allometrisk skalering.

Ældre

Azilsartans farmakokinetik adskiller sig ikke signifikant mellem yngre (aldersinterval 18-45 år) og ældre (aldersinterval 65-85 år) patienter.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den totale azilsartaneksponering (AUC) forøget med +30 %, +25 % og +95 %. Der blev ikke observeret en stigning (+5 %) hos patienter med terminal nyresygdom, der havde været i dialyse. Der er imidlertid ingen klinisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion og terminal nyresygdom (se pkt. 4.2). Hæmodialyse fjerner ikke azilsartan fra den systemiske cirkulation.

Nedsat leverfunktion

Administration af Edarbi i op til 5 dage hos patienter med mild (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion resulterede i en let stigning i azilsartaneksponering (AUC steg med 1,3 til 1,6 gange, se pkt. 4.2). Edarbi er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Køn

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik hos mænd og kvinder. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af køn.

Race

Der er ikke en signifikant forskel i azilsartans farmakokinetik mellem negroide og ikke-negroide populationer. Der er ikke behov for dosisjustering på baggrund af race.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Azilsartan medoxomil og M-II, den største humane metabolit, blev undersøgt for toksicitet ved gentagne doser, reproduktionstoksicitet, mutagenicitet og carcinogenicitet i prækliniske sikkerhedsstudier.

I toksicitetsstudier med gentagne doser i normotensive dyr, frembringer eksponering, som kan sammenlignes med eksponeringen i det kliniske, terapeutiske interval, reduktion af de røde blodlegemer, ændringer i nyre- og leverhæmodynamik, såvel som forhøjet serumkalium. Disse virkninger, der blev forebygget ved hjælp af oral saltvandstilskud, har ingen klinisk signifikans for behandlingen af hypertension.

I rotter og hunde blev der observeret forhøjet plasmareninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de juxtaglomerulære nyreceller. Disse ændringer, der også er en klassevirkning for angiotensin-konverterende enzyminhibitorer og andre angiotensin II-receptorantagonister, forekommer ikke at have klinisk signifikans.

Azilsartan og M-II krydsede placenta og blev fundet i fostrene hos drægtige rotter og blev udskilt i mælken hos diegivende rotter. Der sås ingen påvirkning af fertiliteten hos han- eller hunrotter i reproduktionsstudier. Der er ikke evidens for en teratogen effekt, men dyrestudier viste en potentiel risiko i forhold til den postnatale udvikling af afkommet, såsom lav legemsvægt, lettere forsinket fysisk udvikling (forsinket gennembrud af gnavertænder, frigørelse af det ydre øre, åbning af øjne) og højere mortalitet.

Azilsartan og M-II viste ingen tegn på mutagenicitet og relevant klastogen aktivitet i *in vitro*- studier og ingen tegn på carcinogenicitet i rotter og mus.

Dyreforsøg med ungdyr

Dyreforsøg vedrørende oral toksicitet hos ungdyr med en varighed på op til 3 måneder hos rotter (2 eller 3 uger gamle) med azilsartan medoxomil, alene eller i kombination med M-II, viste, at unge rotter kan være mere disponerede for angiotensinrelaterede ændringer i renal morfologi og funktion ved eksponering fra 2 uger efter fødslen, hvilket svarer til den periode, hvor nyresystemet vokser og modnes. Det humane nyresystems vækst- og modningsstadium varer til ca. 2-årsalderen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol (E 421)
Fumarsyre (E 297)
Natriumhydroxid
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Croscarmellosematrik
Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminiumblister

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 eller 98 tabletter.

eller

Aluminiumblister med tørremiddel

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 7. december 2011
Dato for seneste fornyelse: 14. november 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er anført på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Edarbi 20 mg tabletter
azilsartan medoxomil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 20 mg azilsartan medoxomil (som kalium)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Edarbi 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edarbi 20 mg tabletter
azilsartan medoxomil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Edarbi 40 mg tabletter
azilsartan medoxomil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 40 mg azilsartan medoxomil (som kalium)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Edarbi 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edarbi 40 mg tabletter
azilsartan medoxomil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Edarbi 80 mg tabletter
azilsartan medoxomil

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 80 mg azilsartan medoxomil (som kalium)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Edarbi 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC {nummer}

SN {nummer}

NN {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Edarbi 80 mg tabletter
azilsartan medoxomil

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Logo

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: information til brugeren

Edarbi 20 mg tabletter

Edarbi 40 mg tabletter

Edarbi 80 mg tabletter

azilsartan medoxomil

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel (se punkt 4).

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Edarbi
3. Sådan skal du tage Edarbi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Edarbi indeholder et aktivt stof, der kaldes azilsartan medoxomil og hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes angiotensin-II receptorantagonister. Angiotensin-II er et stof, der findes naturligt i kroppen, og som får blodårerne til at trække sig sammen. Dette medfører, at blodtrykket øges. Edarbi blokerer for denne virkning, således at blodkarrene kan slappe af, hvilket bidrager til at sænke dit blodtryk.

Denne medicin anvendes til behandling af forhøjet blodtryk (essentiell hypertension) hos voksne patienter (over 18 år).

En blodtryksreduktion vil være målbar inden for 2 uger efter behandlingsstart, og den fulde virkning af dosen vil kunne ses i løbet af 4 uger.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Edarbi

Tag IKKE Edarbi, hvis du

- **er allergisk** over for azilsartan-medoxomil eller et af de øvrige indholdsstoffer i Edarbi (anført i punkt 6).
- **er mere end 3 måneder henne i graviditeten.** (Du skal desuden helst undgå at tage dette lægemiddel tidligt i graviditeten - se afsnittet om graviditet.).
- har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du også tager et blodtryks-sænkende lægemiddel, der indeholder **aliskiren**.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Edarbi, især hvis du:

- har nyreproblemer
- er i dialyse eller har fået en nyretransplantation for nylig
- har en alvorlig leversygdom
- har hjerteproblemer (herunder dårligt hjerte, nyligt hjerteanfald)
- har eller tidligere har haft et slagtilfælde

- har lavt blodtryk eller føler dig svimmel eller uklar
- kaster op, har haft svære opkastninger for nylig eller har diarré
- har forhøjet kaliumindhold i blodet (som påvist ved blodprøver)
- har en sygdom i binyren, som kaldes primær hyperaldosteronisme
- har fået at vide, at du har en indsnævring i dine hjerteklapper (såkaldt "aorta- eller mitralklapstenose"), eller at tykkelsen på din hjertemuskel er unormalt forøget (såkaldt "obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati")
- samtidig tager et af følgende lægemidler til behandling af for højt blodtryk:
 - en ACE-hæmmer (f.eks. enalapril, lisinopril, ramipril), især hvis du har nyreproblemer i forbindelse med sukkersyge
 - aliskiren

Kontakt lægen, hvis du oplever mavesmerter, kvalme, opkastning eller diarré efter at have taget Edarbi. Din læge vil tage stilling til den videre behandling. Du må ikke holde op med at tage Edarbi selv.

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (f.eks. kalium) i dit blod med jævne mellemrum

Se også information under overskriften "Tag ikke Edarbi"

Hvis du tror, du er eller vil blive gravid under behandlingen, skal du kontakte din læge. Edarbi bør ikke anvendes tidligt i graviditeten, og Edarbi må IKKE anvendes, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten. Edarbi kan skade dit barn alvorligt, hvis det anvendes i denne periode (se afsnittet "Graviditet og amning").

Edarbi kan være mindre effektivt til at sænke blodtrykket hos negroide patienter.

Børn og unge

Der er begrænsede data vedrørende brug af Edarbi til børn eller unge under 18 år. Dette lægemiddel må derfor ikke bruges til børn eller unge.

Brug af anden medicin sammen med Edarbi

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Edarbi kan påvirke den måde andre lægemidler virker på, og andre lægemidler kan påvirke den måde Edarbi virker på.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Lithium (lægemiddel mod psykiske problemer)
- Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID), såsom ibuprofen, diclofenac eller celecoxib (smertestillende eller betændelseshæmmende lægemidler)
- Acetylsalicylsyre, hvis du tager mere end 3 g dagligt (smertestillende eller betændelseshæmmende lægemiddel)
- Lægemidler, der øger mængden af kalium i dit blod; disse lægemidler omfatter kaliumtilskud, kaliumbesparende lægemidler (visse vanddrivende lægemidler) eller salterstatninger, som indeholder kalium
- Heparin (blodfortyndende lægemiddel)
- Diuretika (vanddrivende lægemidler)
- Aliskiren eller andre blodtrykssænkende lægemidler (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-II-receptor-blokkere, såsom enalapril, lisinopril, ramipril eller valsartan, telmisartan, irbesartan).

Det er muligt, at lægen er nødt til at ændre din dosis og/eller tage andre forholdsregler: Hvis du samtidig tager en ACE-hæmmer eller aliskiren (se også information under overskrifterne "Tag ikke Edarbi" og "Advarsler og forsigtighedsregler").

Graviditet og amning

Graviditet

Hvis du tror, du er eller vil blive gravid under behandlingen, skal du kontakte din læge. Din læge vil normalt anbefale, at du stopper med at tage dette lægemiddel, inden du bliver gravid, eller så snart du ved, at du er gravid. Din læge vil anbefale, at du tager et andet lægemiddel i stedet for Edarbi.

Du bør ikke anvende Edarbi tidligt i graviditeten, og du må IKKE tage Edarbi, hvis du er længere end 3 måneder henne i graviditeten. Edarbi kan skade dit barn alvorligt, hvis det anvendes i denne periode.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer. Brug af Edarbi anbefales ikke til mødre, der ammer. Din læge vil sædvanligvis anbefale en anden behandling til dig, hvis du ønsker at amme dit barn, især hvis dit barn er nyfødt eller født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at Edarbi har en indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Nogle kan dog føle sig trætte eller svimle, når de tager dette lægemiddel, og hvis du får disse symptomer, må du ikke køre bil, motorcykel, cykle eller anvende værktøj eller maskiner.

Edarbi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Edarbi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekpersonalet. Det er vigtigt at fortsætte med at tage Edarbi på samme tidspunkt hver dag.

Edarbi skal tages gennem munden. Tabletten skal synkes med rigeligt vand.

Du kan tage dette lægemiddel med eller uden mad.

- Den sædvanlige dosis er 40 mg én gang dagligt. Afhængigt af Edarbis påvirkning af dit blodtryk, kan din læge vælge at øge denne dosis til højst 80 mg én gang dagligt.
- Din læge kan anbefale en lavere startdosis på 20 mg én gang dagligt, specielt til ældre patienter (75 år og derover).
- Din læge kan anbefale en lavere startdosis på 20 mg én gang dagligt, hvis du lider af en mild eller moderat leversygdom.
- Din læge kan anbefale en lavere startdosis på 20 mg én gang dagligt, til patienter, der har haft et væsketab for nylig, f.eks. gennem opkastning eller diarré, eller ved at tage vanddrivende lægemidler.
- Din læge vil ordinere den bedst egnede startdosis, hvis du lider af andre sygdomme, såsom svær nyrtesygdom eller dårligt hjerte.

Hvis du har taget for meget Edarbi tabletter

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget for mange tabletter, eller hvis en anden har taget din medicin. Du kan føle dig svag eller svimmel, hvis du tager flere Edarbi tabletter, end du skal.

Hvis du har glemt at tage Edarbi

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Du skal blot tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Edarbi

Hvis du holder op med at tage Edarbi, kan dit blodtryk stige igen. Du må derfor ikke stoppe med at tage Edarbi uden først at tale med din læge om andre behandlingsmuligheder.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage Edarbi og kontakt omgående læge eller skadestue, hvis du får en eller flere af følgende overfølsomhedsreaktioner som forekommer sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Vejrtrækningsbesvær, eller synkebesvær, eller en hævelse i ansigt, læber, tunge og/eller svælg (angioødem)
- Hudkløe med hævelser.

Andre mulige bivirkninger omfatter:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Svimmelhed
- Diarré
- Forhøjet blodkreatinfosfokinase (viser muskelskade).

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Lavt blodtryk, der kan bevirke, at du føler dig svag eller svimmel
- Træthedsfølelse
- Hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)
- Hududslæt og kløe
- Kvalme
- Muskelspasmer
- Forhøjet indhold af serumkreatinin i blodet (viser hvordan nyrerne fungerer)
- Forhøjet indhold af urinsyre i blodet.

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos 1 ud af 1.000 personer):

- Ændringer i blodprøveresultater, herunder nedsat indhold af et protein i de røde blodceller (hæmoglobin).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data):

- Ledsmærter
- Intestinalt angioødem: hævelse i tarmen med symptomer som mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré er indberettet efter brug af lignende præparater.

Der er ofte (forekommer hos færre end 1 ud af 10 brugere) set forhøjet indhold af visse stoffer i blodet (såsom kreatinin), hvilket viser hvordan nyrerne fungerer, når Edarbi tages sammen med chlortalidon (vanddrivende lægemiddel). Lavt blodtryk er også almindeligt.

Hævelser i hænder, ankler og fødder er mere almindelige (forekommer hos færre end 1 ud af 10 brugere), når Edarbi tages sammen med amlodipin (en calciumkanalblokker til behandling af forhøjet blodtryk), end når Edarbi tages alene (forekommer hos færre end 1 ud af 100 brugere). Hyppigheden for denne virkning er størst, når amlodipin tages alene.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Edarbi indeholder:

- **Aktivt stof:** azilsartan medoxomil (som kalium).
Edarbi 20 mg: Hver tablet indeholder 20 mg azilsartan medoxomil (som kalium).
Edarbi 40 mg: Hver tablet indeholder 40 mg azilsartan medoxomil (som kalium).
Edarbi 80 mg: Hver tablet indeholder 80 mg azilsartan medoxomil (som kalium).
- **Øvrige indholdsstoffer:** mannitol, fumarsyre, natriumhydroxid, hydroxypropylcellulose, croscarmellosenatrium, mikrokrySTALLinsk cellulose og magnesiumstearat.

Udseende og pakningsstørrelser

Tabletterne er hvide, runde og mærket med "ASL" på den ene side og enten "20", "40" eller "80" på den anden side.

Edarbi leveres i blisterpakninger med enten 14 eller 15 tabletter pakket i æsker, der indeholder 14, 28, 56 eller 98 tabletter, samt blisterpakninger med tørremiddel med enten 14 eller 15 tabletter pakket i æsker, der indeholder 14, 28, 30, 56, 90 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller:

Takeda Ireland Limited
Bray Business Park
Kilruddery
Co. Wicklow
Irland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

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

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia S.p.A.

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy

Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.