

## Edarbi

R EF

**Takeda Pharma**

Tablett 80 mg

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

Angiotensin II-antagonist

**Aktiv substans:**

Azilsartanmedoxomil

**ATC-kod:**

C09CA09

Läkemedel från Takeda Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Edarbi** tablett 20 mg, 40 mg och 80 mg

**FASS-text:** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 02/2022.

## Indikationer

Edarbi är avsett för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

## Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet).
- Samtidig användning av Edarbi och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

## Dosering

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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik).

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre (65 år och däröver)*

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

#### *Nedsatt njurfunktion*

Försiktighet bör iakttas 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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). 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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

#### *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 Varningar och försiktighet).

#### *Svarta patienter*

Ingen dosjustering krävs för svarta patienter, även om mindre sänkning av blodtrycket observeras jämfört med icke-färgade patienter (se avsnitt Farmakodynamik). Detta har gällt generellt för andra angiotensin II-receptorantagonister ( $AT_1$ ) och angiotensin convertning 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 Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik 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 Farmakokinetik).

## 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 Dosering och Farmakokinetik).

Alltför stort blodtrycksfall hos patienter med ischemisk kranskärslssjukdom 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 Interaktioner och Farmakodynamik). 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 Dosering och Farmakokinetik).

### Hypotoni hos patienter med volym- och/eller saltförlust

Hos patienter med uttalad volym- och/eller saltförlust (t.ex. patienter med kräkningar, diarré eller som tar höga doser av diuretika) kan symptomatisk hypotoni förekomma efter att behandling med Edarbi initieras. 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 Interaktioner). 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).

#### 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 Kontraindikationer och Graviditet).

#### Litium

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

#### Edarbi innehåller natrium

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

## **Interaktioner**

#### Samtidig användning rekommenderas inte

##### *Litium*

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

#### Försiktighet krävs vid samtidig användning

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

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

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

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

#### 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 Kontraindikationer, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 Farmakokinetik). *In vitro*-studier tyder på att interaktioner baserade på hämning av esteraser är osannolika.

## Graviditet

### Graviditet

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

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

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 Prekliniska uppgifter).

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 Prekliniska uppgifter).

## Trafik

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.

## 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 föreslagen term. De är ordnade efter frekvens enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), inklusive enstaka rapporter. Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

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

### 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.

#### Pediatrisk population

En klinisk studie av säkerheten och effekten för Edarbi för barn och ungdomar i åldern 6 till < 18 år har utförts (se avsnitt Farmakodynamik). Den totala säkerhetsprofilen för Edarbi för den pediatriiska 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

#### Symptom

Utifrån farmakologiska överväganden är sannolikt symptomatisk 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 symptomatisk hypotoni förekomma bör understödjande behandling sättas in och vitala funktioner övervakas.

Azilsartan avlägsnas inte med dialys.

## Farmakodynamik

### 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 AT<sub>1</sub>-receptorn i flera vävnader (se avsnitt Farmakokinetik). 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 AT<sub>1</sub>-receptorn hämmas den negativa återkopplingen av angiotensin II på reninutsöndringen, men den förhöjda reninaktivitet i plasma och cirkulerande angiotensin II nivåer som åtföljs därav övervinns inte av azilsartans blodtryckssänkande effekt.

### Essentiell hypertoni

I sju dubbelblinda kontrollerade studier bedömdes totalt 5 941 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 % ≥ 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<br># | Edarbi 80 mg<br># | OLM-M<br>40 mg# | Valsartan 320<br>mg# |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| <b>Primärt effektmått:</b><br><b>24-timmars genomsnittligt SBP: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg)</b>                       |         |              |                   |                   |                 |                      |
| <b>Studie 1</b>                                                                                                                                             |         |              |                   |                   |                 |                      |
| Förändring från utgångsläge                                                                                                                                 | -1,4    | -12,2 *      | -13,5 *           | -14,6 *<br>†      | -12,6           | -                    |
| <b>Studie 2</b>                                                                                                                                             |         |              |                   |                   |                 |                      |
| Förändring från utgångsläge                                                                                                                                 | -0,3    | -            | -13,4 *           | -14,5 *<br>†      | -12,0           | -10,2                |
| <b>Huvudsaklig sekundärt effektmått:</b><br><b>Systoliskt blodtryck på klinik: Genomsnittlig förändring LS från utgångsläge till vecka 6 (mm Hg) (LOCF)</b> |         |              |                   |                   |                 |                      |
| <b>Studie 1</b>                                                                                                                                             |         |              |                   |                   |                 |                      |
| Förändring från utgångsläge                                                                                                                                 | -2,1    | -14,3 *      | -14,5 *           | -17,6 *           | -14,9           | -                    |

| Studie 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |   |              |              |       |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|--------------|--------------|-------|-------|
| Förändring från utgångsläge                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -1,8 | - | -16,4 *<br>† | -16,7 *<br>† | -13,2 | -11,3 |
| OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = least squares (minsta kvadratmetoden), LOCF = last observation carried forward<br>* Signifikant skillnad jämfört med placebo vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen<br>† Signifikant skillnad jämfört med jämförelsesubstans/-er vid 0,05-nivå inom ramen för den stegvisa analysen<br># Maxdos som uppnåtts 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 Dosering). Liksom för andra angiotensin II-receptor antagonister 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.

## Farmakokinetik

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 Dosering).

### 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  $^{14}\text{C}$ -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  $\leq 50$  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 Dosering). 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 Dosering). 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.

## **Prekliniska uppgifter**

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

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

Hos råttor och hundar observerades förhöjd reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi för renala juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar, som även är en klasseffekt för angiotensin converting enzym-hämmare och andra angiotensin II-receptor antagonister, 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 postnatalt, vilket motsvarar tillväxt- och mognadsperioden för det renala systemet. Hos människa varar tillväxt- och mognadsstadiet för det renala systemet till ungefär 2 års ålder.

## Innehåll

### 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).

### Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)

Fumarsyra (E 297)

Natriumhydroxid

Hydroxypropylcellulosa (E 463)

Kroskarmellosnatrium

Mikrokristallin cellulosa (E 460)

Magnesiumstearat (E 572)

## Blandbarhet

Ej relevant.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

### 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.

## Förpackningsinformation

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

98 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

28 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*