ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edarbi 20 mg compresse
Edarbi 40 mg compresse
Edarbi 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Edarbi 20 mg compresse
Ogni compressa contiene 20 mg di azilsartan medoxomil (come potassio).

Edarbi 40 mg compresse
Ogni compressa contiene 40 mg di azilsartan medoxomil (come potassio).

Edarbi 80 mg compresse
Ogni compressa contiene 80 mg di azilsartan medoxomil (come potassio).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Edarbi 20 mg compresse
Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, di 6,0 mm di diametro, con impresso "ASL" su un lato e "20" sull'altro.

Edarbi 40 mg compresse
Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, di 7,6 mm di diametro, con impresso "ASL" su un lato e "40" sull'altro.

Edarbi 80 mg compresse
Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, tonde, di 9,6 mm di diametro, con impresso "ASL" su un lato e "80" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Edarbi è indicato nel trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 40 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a un massimo di 80 mg una volta al giorno nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata a dosi più basse.

L'effetto antipertensivo massimale si raggiunge quasi interamente dopo 2 settimane e l'effetto massimale si ottiene a 4 settimane.

Se la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con Edarbi da solo, una riduzione aggiuntiva della pressione arteriosa può essere ottenuta somministrando questo trattamento in combinazione con altri medicinali antipertensivi, compresi diuretici (come clortalidone e idroclorotiazide) e calcio-antagonisti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale di Edarbi nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2), sebbene si possano considerare 20 mg come dose iniziale per i soggetti molto anziani (≥ 75 anni) potenzialmente a rischio di ipotensione.

Compromissione renale
Bisogna procedere con cautela nei pazienti ipertesi con compromissione grave della funzionalità renale ed insufficienza renale allo stadio terminale dato che non vi è alcuna esperienza con l'uso di Edarbi in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
L'emodialisi non rimuove azilsartan dalla circolazione sistemica.
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Insufficienza epatica
Edarbi non è stato studiato nei pazienti con insufficienza epatica grave e pertanto il suo uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Dato che l'esperienza con l'uso di Edarbi nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata è limitata, si consiglia di monitorare attentamente tali pazienti e si deve considerare la somministrazione di 20 mg come dose iniziale (vedere paragrafo 5.2).

Deplezione del volume intravascolare
Nei pazienti con possibile deplezione del volume intravascolare o perdita di sali (ad es. pazienti con vomito, diarrea o che assumono elevate dosi di diuretici), la terapia con Edarbi deve essere iniziata sotto stretto controllo medico e deve essere considerata una dose iniziale di 20 mg (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione di razza nera
Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti di razza nera, sebbene siano state osservate riduzioni della pressione arteriosa più limitate rispetto ai pazienti di razza non nera (vedere paragrafo 5.1). Ciò in genere si è dimostrato vero per altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AT_1-antagonisti) e per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori). Di conseguenza, potrebbe essere più spesso necessario un incremento progressivo di Edarbi e una terapia concomitante per il controllo della pressione arteriosa nei pazienti di razza nera.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Edarbi nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state ancora stabilite.
Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Edarbi deve essere assunto per via orale, con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Edarbi con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 mL/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sistema renina-angiotensina-aldosterone attivato (RAAS)
In pazienti il cui tono vascolare e funzione renale dipendono in modo predominante dall'attività del RAAS (es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, compromissione renale grave o stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influiscono su questo sistema, quali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II, è stato associato ad ipertensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, compromissione renale acuta. La possibilità di effetti simili non può essere esclusa con Edarbi.

Si deve procedere con cautela nei pazienti ipertesi con grave compromissione della funzionalità renale, scompenso cardiaco congestizio o stenosi di una arteria renale, dato che non vi è esperienza con l'uso di Edarbi in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Eccessive riduzioni della pressione arteriosa in pazienti con cardiomiopatia ischemica o con malattia cerebro-vascolare ischemica possono causare un infarto del miocardio o un ictus.

Duplice blocco del RAAS
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Trapianto di rene
Non sono disponibili informazioni sull'uso di Edarbi in pazienti recentemente sottoposti a trapianto di rene.

Insufficienza epatica
Edarbi non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza epatica; il suo uso non è pertanto raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Ipotensione in pazienti con deplezione del volume intravascolare e/o perdita di sali
Nei pazienti con una marcata deplezione del volume intravascolare e/o perdita di sali (ad es. pazienti con vomito, diarrea o che assumono elevate dosi di diuretici) l'ipotensione sintomatica può manifestarsi dopo l'inizio del trattamento con Edarbi. L'ipovolemia deve essere corretta prima della somministrazione di Edarbi, oppure il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica e deve essere considerata la dose di 20 mg come dose iniziale.

Iperaldosteronismo primario
I pazienti con iperaldosteronismo primario in genere non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del RAAS. L'uso di Edarbi non è pertanto raccomandato in questi pazienti.

Iperkaliemia
Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri medicinali che agiscono sul RAAS, l'uso concomitante di Edarbi con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio (ad es. eparina) può provocare un aumento della potassiemia nei pazienti ipertesi (vedere paragrafo 4.5). Negli anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti diabetici e/o nei pazienti con altre patologie concomitanti,

aumenta il rischio di iperkaliemia, che può essere fatale. Si deve considerare un adeguato monitoraggio dei livelli di potassio.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
Si raccomanda una speciale attenzione nei pazienti che soffrono di stenosi della valvola aortica o mitrale o di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (CMIO).

Gravidanza
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Litio
Come con altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II la combinazione di litio e di Edarbi non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Uso concomitante non raccomandato

Litio
Aumenti reversibili di concentrazioni e tossicità di litio sierico sono stati riferiti durante l'uso concomitante di litio e ACE-inibitori. Un effetto simile può presentarsi con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Considerata la mancanza di esperienza con l'uso concomitante di azilsartan medoxomil e litio, questa combinazione non è raccomandata. Se tale combinazione diventa necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di litio sierico.

Cautela necessaria in caso di uso concomitante

Antinfiammatori non steroidei (FANS), compresi gli inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/giorno), e FANS non selettivi
Quando gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono somministrati contemporaneamente ai FANS (vale a dire inibitori selettivi della COX-2, acido acetilsalicilico (> 3 g/giorno) e FANS non selettivi), può manifestarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e FANS può inoltre causare un maggior rischio di peggioramento della funzione renale e un aumento del potassio sierico. È pertanto raccomandata un'adeguata idratazione e un monitoraggio della funzione renale all'inizio del trattamento.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio e altre sostanze che possono aumentare i livelli di potassio
L'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali (ad es. eparina) può aumentare i livelli di potassio. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico ove opportuno (vedere paragrafo 4.4).

Informazioni aggiuntive

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Non sono state riferite interazioni clinicamente significative negli studi su azilsartan medoxomil o azilsartan somministrato con amlodipina, antiacidi, clortalidone, digossina, fluconazolo, gliburide,

ketoconazolo, metformina, e warfarin.

Azilsartan medoxomil viene rapidamente idrolizzato con formazione del composto attivo azilsartan da parte di esterasi nel tubo gastroenterico e/o durante l'assorbimento del farmaco (vedere paragrafo 5.2). Studi in vitro hanno dimostrato che è improbabile che vi siano interazioni dovute all'inibizione delle esterasi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4).
L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non sono disponibili dati sull'uso di azilsartan medoxomil in donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (compromissione renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di azilsartan medoxomil durante l'allattamento, Edarbi non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento al seno di neonati o prematuri.

Fertilità
Non sono disponibili dati sugli effetti di azilsartan medoxomil sulla fertilità umana. Da studi non clinici non emerge alcun effetto di azilsartan sulla fertilità maschile o femminile dei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Azilsartan medoxomil non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia bisogna tenere presente che occasionalmente è possibile accusare capogiro o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Edarbi alle dosi di 20, 40 o 80 mg è stato sottoposto alla valutazione di sicurezza in studi clinici in pazienti trattati fino a 56 settimane. In tali studi clinici, le reazioni avverse associate al trattamento con Edarbi sono state per lo più lievi o moderate, con un'incidenza complessiva simile al placebo. La reazione avversa più comune è stata capogiro. L'incidenza delle reazioni avverse con questo trattamento non è risultata dipendere da sesso, età o razza. In uno studio controllato con placebo le reazioni avverse sono state segnalate con una frequenza sovrapponibile con Edarbi 20 mg, 40 mg e 80 mg.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse basate su dati cumulativi (dosi da 40 e 80 mg) sono elencate qui di seguito, per classe sistemica organica e usando una terminologia prestabilita.
Sono riportate nella tabella che segue e ordinate per frequenza, usando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000), compresi i casi isolati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Vertigini
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Comune Non comune	Diarrea Nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune Raro	Rash, prurito Angioedema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Affaticamento Edema periferico
Esami diagnostici	Comune Non comune	Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue Aumento della creatinina nel sangue Aumento dell'acido urico nel sangue / iperuricemia

Descrizione di reazioni avverse selezionate
Quando Edarbi è stato somministrato in combinazione con clortalidone, la frequenza di aumento della creatininemia e dell'ipotensione sono passate da non comuni a comuni.

Quando Edarbi è stato somministrato in combinazione con amlodipina, la frequenza di edema periferico è passata da non comune a comune, ma è rimasta inferiore rispetto all'amlodipina assunta da sola.

Esami diagnostici

Creatinina sierica
L'incidenza di aumenti della creatinina sierica in seguito al trattamento con Edarbi è stata simile a quella del placebo negli studi in monoterapia randomizzati, controllati con placebo. La co-somministrazione di Edarbi con diuretici, quali clortalidone, ha comportato una maggiore incidenza di aumenti di creatinina, un'osservazione coerente con quella relativa ad altri antagonisti del recettore

dell'angiotensina II e ACE-inibitori. Gli aumenti della creatinina sierica durante la somministrazione concomitante di Edarbi e diuretici erano associati a riduzioni maggiori della pressione arteriosa rispetto a quelle rilevate con una monoterapia. Molti di questi aumenti sono stati transitori o non progressivi mentre i soggetti continuavano a ricevere il trattamento. Dopo l'interruzione del trattamento, la maggior parte degli aumenti che non si erano risolti durante il trattamento sono stati reversibili, con i livelli di creatinina della maggior parte dei soggetti rientrati nei valori basali o quasi basali.

Acido urico
Modesti incrementi medi di acido urico sierico sono stati osservati con Edarbi (10,8 µmol/l) rispetto al placebo (4,3 µmol/l).

Emoglobina ed ematocrito
Negli studi in monoterapia controllati rispetto al placebo sono state osservate lievi riduzioni dell'emoglobina e dell'ematocrito (riduzioni medie di circa 3 g/l e di 1 volume percentuale, rispettivamente). Questo effetto è stato osservato anche con altri inibitori del RAAS.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
Sulla base delle considerazioni farmacologiche, la principale manifestazione di sovradosaggio è probabilmente ipotensione sintomatica e capogiro. Durante gli studi clinici controllati in volontari sani, è stata somministrata una dose unica giornaliera di azilsartan medoxomil fino a 320 mg per 7 giorni ed è stata ben tollerata.

Gestione
In caso di ipotensione sintomatica deve essere iniziato un trattamento di supporto con monitoraggio dei segni vitali.

Azilsartan non è eliminato con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti attivi sul sistema renina-angiotensina, antagonisti dell'angiotensina II, non associati,
Codice ATC: C09CA09

Meccanismo d'azione
Azilsartan medoxomil è un profarmaco orale attivo che è convertito rapidamente nella frazione attiva, azilsartan, che antagonizza selettivamente gli effetti dell'angiotensina II bloccando il suo legame al recettore AT_1 in diversi tessuti (vedere paragrafo 5.2). L'angiotensina II è il principale agente pressorio del RAAS, con effetti che includono la vasocostrizione, la stimolazione della sintesi e il rilascio di aldosterone, la stimolazione cardiaca e il riassorbimento renale di sodio.

Il blocco del recettore AT_1 inibisce il feedback regolatorio negativo dell'angiotensina II sulla secrezione di renina, ma i risultanti aumenti dell'attività della renina plasmatica e dei livelli circolanti di angiotensina II non superano l'effetto antipertensivo di azilsartan.

Ipertensione essenziale

In sette studi controllati in doppio cieco, sono stati valutati in totale 5.941 pazienti (3.672 con Edarbi, 801 con placebo e 1.468 con farmaco di confronto attivo). Complessivamente, il 51% dei pazienti era di sesso maschile e il 26% aveva 65 anni o più (5% ≥ 75 anni); il 67% era di razza bianca e il 19% era di razza nera.

Edarbi è stato confrontato con placebo e altri medicinali in due studi randomizzati in doppio cieco a 6 settimane. Nella tabella sottostante sono riportate le riduzioni della pressione arteriosa conseguite rispetto al placebo in base ai valori della pressione arteriosa media misurati nelle 24 ore tramite monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (ABPM) ed ai valori pressori minimi misurati nella pratica clinica in entrambi gli studi. Inoltre, Edarbi 80 mg ha prodotto riduzioni significativamente superiori della PAS rispetto a quanto riscontrato con le più alte dosi approvate di olmesartan medoxomil e valsartan.

	Placebo	**Edarbi 20 mg**	**Edarbi 40 mg#**	**Edarbi 80 mg#**	**OLM-M 40 mg#**	**Valsartan 320 mg#**
End point primario: PAS media 24 ore: Variazione media LS dal basale (BL) alla settimana 6 (mm Hg)						
Studio 1						
Variazione rispetto a BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,.6	-
Studio 2						
Variazione rispetto a BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
End point secondario principale: PAS clinica: Variazione media LS dal basale (BL) alla settimana 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studio 1						
Variazione rispetto a BL	-2,1	-14,3*	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studio 2						
Variazione rispetto a BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan medoxomil, LS = minimi quadrati, LOCF = ultima osservazione portata a termine

* Differenza significativa rispetto al Placebo a livello 0,05 nell'ambito dell'analisi stepwise

† Differenza significativa rispetto al/ai farmaco/i di confronto a livello 0,05 nell'ambito dell'analisi stepwise

Dose massima raggiunta nello studio 2. Le dosi erano a titolazione forzata alla Settimana 2 da 20 a 40 mg e da 40 a 80 mg per Edarbi, da 20 a 40 mg e da 160 a 320 mg, rispettivamente, per olmesartan medoxomil e valsartan

In questi due studi, gli eventi avversi clinicamente importanti e più frequenti comprendevano vertigini, cefalea e dislipidemia. Con Edarbi, olmesartan medoxomil e valsartan il capogiro è stato osservato rispettivamente con un'incidenza del 3,0%, 3,3% e 1,8%; i valori corrispondenti per la cefalea erano 4,8%, 5,5% e 7,6% e per la dislipidemia 3,5%, 2,4% e 1,1%.

Negli studi di confronto con altri medicinali (valsartan o ramipril) l'effetto ipotensivo di Edarbi è persistito durante il trattamento a lungo termine. Edarbi ha presentato un'incidenza inferiore di tosse (1,2%) rispetto a ramipril (8,2%).

L'effetto antipertensivo di azilsartan medoxomil si è manifestato entro le prime 2 settimane di trattamento con l'effetto pieno raggiunto entro 4 settimane. L'effetto di riduzione della pressione arteriosa di azilsartan medoxomil era inoltre mantenuto durante le 24 ore dell'intervallo di dose. I rapporti valle/picco corretti rispetto al placebo per PAS e PAD erano di circa l'80% o superiori.

L'ipertensione da rebound non è stata osservata in seguito a un'interruzione improvvisa della terapia con Edarbi dopo 6 mesi di trattamento.

Complessivamente non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia tra pazienti più anziani e più giovani, ma non si può escludere una maggiore sensibilità agli effetti di riduzione della pressione arteriosa in alcuni individui anziani (vedere paragrafo 4.2). Come con altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II e ACE-inibitori, l'effetto antipertensivo era inferiore nei pazienti di razza nera (popolazione in generale con bassi livelli di renina plasmatica).

La co-somministrazione di Edarbi 40 e 80 mg con un calcio-antagonista (amlodipina) o con un diuretico tiazidico (clortalidone) ha determinato un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa rispetto all'altro antipertensivo da solo. Gli eventi avversi dose-correlati tra cui vertigini, ipotensione e aumenti della creatinina sierica sono stati più frequenti con la co-somministrazione di diuretici rispetto a Edarbi da solo, mentre l'ipokaliemia è stata meno frequente rispetto al diuretico da solo.

Gli effetti benefici di Edarbi su mortalità e morbilità cardiovascolare e sul danno degli organi bersaglio non sono attualmente noti.

Effetto sulla ripolarizzazione cardiaca
È stato condotto uno studio sul QT/QTc per valutare gli effetti di azilsartan medoxomil sul prolungamento dell'intervallo QT/QTc in soggetti sani. Non c'è stata evidenza del prolungamento del QT/QTc a una dose di 320 mg di azilsartan medoxomil.

Informazioni aggiuntive
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Edarbi in uno o più sottogruppi di popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione orale, azilsartan medoxomil è rapidamente idrolizzato nella frazione attiva di azilsartan nel tratto gastrointestinale e/o durante l'assorbimento. In base agli studi *in vitro*, la carbossimetilenebutenolidasi è coinvolta nell'idrolisi nell'intestino e nel fegato. Inoltre, le esterasi plasmatiche sono coinvolte nell'idrolisi di azilsartan medoxomil ad azilsartan.

Assorbimento
La biodisponibilità orale assoluta stimata di azilsartan medoxomil sulla base dei livelli di azilsartan nel plasma è di circa il 60%. Dopo la somministrazione orale di azilsartan medoxomil, le concentrazioni di picco nel plasma (C_{max}) di azilsartan sono raggiunte dopo 1,5-3 ore. La biodisponibilità di azilsartan non è influenzata dall'assunzione di cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione
Il volume di distribuzione di azilsartan è di circa 16 litri. Azilsartan si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (> 99%), in particolare all'albumina sierica. Il legame alle proteine è costante con concentrazioni di azilsartan nel plasma ben superiori al range raggiunto con le dosi raccomandate.

Biotrasformazione
Azilsartan è metabolizzato in due metaboliti primari. Il metabolita maggiore nel plasma, il metabolita M-II, è formato dalla *O*-dealchilazione, mentre il metabolita minore, il metabolita M-I, è formato mediante decarbossilazione. Le esposizioni sistemiche ai metaboliti maggiore e minore nell'uomo sono state di circa il 50% e meno dell'1% per azilsartan, rispettivamente. M-I e M-II non contribuiscono all'attività farmacologica di azilsartan medoxomil. Il principale enzima responsabile del metabolismo di azilsartan è CYP2C9.

Eliminazione
Dopo la somministrazione orale di una dose di azilsartan medoxomil marcato con ^{14}C, il 55% circa della radioattività è stata riscontrata nelle feci e il 42% circa nelle urine, con il 15% della dose escreta nelle urine come azilsartan. L'emivita di eliminazione di azilsartan è di circa 11 ore e la clearance renale è di circa 2,3 mL/min. I livelli di steady-state di azilsartan vengono raggiunti dopo 5 giorni e non si verificano accumuli nel plasma con singole dosi giornaliere ripetute.

Linearità/Non linearità
La proporzionalità della dose nell'esposizione è stata stabilita per azilsartan nel range di azilsartan medoxomil da 20 mg a 320 mg dopo dose singola o multipla.

Caratteristiche in gruppi di pazienti specifici

Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di azilsartan non è stata studiata nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età.

Anziani
La farmacocinetica di azilsartan non differisce in modo significativo tra i pazienti giovani (18-45 anni) e anziani (65-85 anni).

Compromissione renale
In pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, l'esposizione totale (AUC) ad azilsartan ha evidenziato incrementi del +30%, +25% e +95%. Nessun aumento (+5%) è stato osservato in pazienti con malattia renale allo stadio terminale in dialisi. Tuttavia, non vi è alcuna esperienza clinica nei pazienti con grave compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafo 4.2). L'emodialisi non elimina azilsartan dalla circolazione sistemica.

Insufficienza epatica
La somministrazione di Edarbi fino a 5 giorni in soggetti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh A) o moderata (Child-Pugh B) si è tradotta in un lieve aumento dell'esposizione ad azilsartan

(aumento dell'area sotto la curva (AUC) pari a 1,3 – 1,6 volte (vedere il paragrafo 4.2)). Edarbi non è stato studiato in pazienti con grave insufficienza epatica.

Sesso
I parametri farmacocinetici di azilsartan non differiscono in modo significativo fra i due sessi. Non è necessario alcun aggiustamento della dose sulla base del sesso.

Razza
I parametri farmacocinetici di azilsartan non differiscono in modo significativo fra popolazione di razza bianca e di razza nera. Non è necessario alcun aggiustamento della dose sulla base della razza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di sicurezza, azilsartan medoxomil ed M-II, il principale metabolita umano, sono stati esaminati in relazione a tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva, mutagenicità e cancerogenicità.

Negli studi sulla tossicità a dosi ripetute, dosi tali da produrre un'esposizione comparabile a quella del range clinico terapeutico hanno provocato una riduzione dei parametri eritrocitari, variazioni della struttura e dell'emodinamica renale, oltre che un aumento del potassio sierico in animali normotesi. Questi effetti, che erano prevenuti mediante integrazione salina per via orale, non hanno significato clinico nel trattamento dell'ipertensione.

Nei ratti e nei cani è stata osservata una maggiore attività reninica plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule juxtaglomerulari del rene. Queste variazioni, anche effetto di classe degli ACE-inibitori e di altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non risultano essere clinicamente significative.

Azilsartan ed M-II attraversano la placenta e sono stati ritrovati nei feti dei ratti in gravidanza e sono stati escreti nel latte dei ratti in allattamento. Negli studi di tossicità riproduttiva, non sono stati riscontrati effetti sulla fertilità maschile e femminile. Non si hanno prove di effetti teratogeni, ma studi sugli animali hanno evidenziato un rischio potenziale per lo sviluppo postnatale della prole come basso peso corporeo, un lieve ritardo nello sviluppo fisico (ritardata eruzione dell'incisivo, distacco della pinna, apertura degli occhi) e mortalità più elevata.

Azilsartan e M-II non hanno dato prove di mutagenicità e rilevante attività clastogenica negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nei ratti e nei topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E 421)
Acido fumarico (E 297)
Idrossido di sodio
Idrossipropilcellulosa (E 463)
Croscarmellosa sodica
Cellulosa microcristallina (E 460)
Stearato di magnesio (E 572)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio

Confezioni:

14, 28, 56 o 98 compresse; oppure

Blister in alluminio con essiccante.

Confezioni:

14, 28, 30, 56, 90 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/734/001 14 compresse
EU/1/11/734/002 28 compresse
EU/1/11/734/012 30 compresse
EU/1/11/734/003 56 compresse
EU/1/11/734/013 90 compresse
EU/1/11/734/004 98 compresse
EU/1/11/734/005 14 compresse
EU/1/11/734/006 28 compresse
EU/1/11/734/014 30 compresse
EU/1/11/734/007 56 compresse
EU/1/11/734/015 90 compresse
EU/1/11/734/008 98 compresse
EU/1/11/734/016 14 compresse
EU/1/11/734/009 28 compresse
EU/1/11/734/017 30 compresse
EU/1/11/734/010 56 compresse
EU/1/11/734/018 90 compresse
EU/1/11/734/011 98 compresse
EU/1/11/734/019 14 compresse
EU/1/11/734/020 28 compresse
EU/1/11/734/021 56 compresse

EU/1/11/734/022 98 compresse
EU/1/11/734/023 14 compresse
EU/1/11/734/024 28 compresse
EU/1/11/734/025 56 compresse
EU/1/11/734/026 98 compresse
EU/1/11/734/027 14 compresse
EU/1/11/734/028 28 compresse
EU/1/11/734/029 56 compresse
EU/1/11/734/030 98 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 7 dicembre 2011
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europeadei medicinali http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(i) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP**.**

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edarbi 20 mg compresse
Azilsartan medoxomil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 20 mg di azilsartan medoxomil (come potassio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Edarbi 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}
NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edarbi 20 mg compresse
Azilsartan medoxomil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Takeda

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edarbi 40 mg compresse
Azilsartan medoxomil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 40 mg di azilsartan medoxomil (come potassio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Edarbi 40 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}

NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edarbi 40 mg compresse
Azilsartan medoxomil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Takeda

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edarbi 80 mg compresse
Azilsartan medoxomil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 80 mg di azilsartan medoxomil (come potassio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse
28 compresse
30 compresse
56 compresse
90 compresse
98 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Edarbi 80 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC: {numero}
SN: {numero}

NN: {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Edarbi 80 mg compresse
Azilsartan medoxomil

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Takeda

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Edarbi 20 mg compresse
Edarbi 40 mg compresse
Edarbi 80 mg compresse
Azilsartan medoxomil

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Edarbi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Edarbi
3. Come prendere Edarbi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Edarbi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Edarbi e a cosa serve

Edarbi contiene una sostanza attiva chiamata azilsartan medoxomil e appartiene a una classe di medicinali detti antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA). L'angiotensina II è una sostanza che si trova naturalmente nell'organismo e che provoca un restringimento dei vasi sanguigni, aumentando di conseguenza la pressione arteriosa. Edarbi blocca questo effetto con conseguente rilassamento dei vasi sanguigni che aiuta a ridurre la pressione.

Questo medicinale è usato per il trattamento della pressione alta (ipertensione essenziale) nei pazienti adulti (al di sopra dei 18 anni d'età).

Una riduzione della pressione arteriosa sarà rilevabile entro 2 settimane dall'inizio della terapia e l'effetto pieno verrà riscontrato entro 4 settimane.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Edarbi

Non prenda Edarbi:
- se è allergico ad azilsartan medoxomil o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- **se è in stato di gravidanza da più di 3 mesi.** (È meglio evitare di prendere questo medicinale anche nella fase iniziale della gravidanza - vedere il paragrafo gravidanza).
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima di prendere Edarbi, specialmente:
- se ha problemi renali.
- se è in dialisi o ha recentemente subito un trapianto di rene.
- se ha gravi problemi con il fegato.
- se ha problemi cardiaci (compresi insufficienza cardiaca, recente attacco cardiaco).

- se ha avuto un ictus.
- se ha la pressione arteriosa bassa o avverte vertigini o stordimento.
- se ha vomito o se ha recentemente sofferto di gravi disturbi di vomito o diarrea.
- se ha elevati livelli di potassio nel sangue (evidenti alle analisi del sangue).
- se ha un disturbo della ghiandola surrenale detto iperaldosteronismo primario.
- se le è stato riscontrato un restringimento delle valvole cardiache (detto "stenosi della valvola aortica o mitrale") o un inspessimento anomalo del muscolo cardiaco (detto "cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva").
- se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
    - un "ACE-inibitore" (per esempio enalapril, lisinopril, ramipril), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
    - aliskiren.

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Non prenda Edarbi".
Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Edarbi non è raccomandato all'inizio della gravidanza e NON deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se preso in questo periodo (vedere il paragrafo "Gravidanza e allattamento"). Edarbi può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di razza nera.

Bambini e adolescenti
I dati sull'uso di Edarbi nei bambini o negli adolescenti al di sotto dei 18 anni d'età sono limitati. Questo medicinale non deve quindi essere somministrato a bambini o adolescenti.

Altri medicinali e Edarbi
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Edarbi può avere effetti sul funzionamento di altri medicinali e altri medicinali possono avere effetti su Edarbi.

In particolare, informi il suo medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
- Litio (un medicinale per problemi di salute mentale)
- Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), quali ibuprofene, diclofenac o celecoxib (medicinali antidolorifici e antinfiammatori)
- Acido acetilsalicilico se assunto in dosi superiori a 3 g al giorno (medicinale antidolorifico ed antiinfiammatorio)
- Medicinali che aumentano il livello di potassio nel sangue; questi includono integratori di potassio, medicinali risparmiatori di potassio (alcuni diuretici) o sostituti del sale contenenti potassio
- Eparina (un medicinale per rendere più fluido il sangue)
- Diuretici
- Aliskiren o altri medicinali che abbassano la pressione arteriosa (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti dei recettori dell'angiotensina II, come enalapril, lisinopril, ramipril o valsartan, telmisartan).

Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e / o prendere altre precauzioni:
Se sta assumendo un ACE-inibitore o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce: "Non prenda Edarbi" e "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento
Gravidanza
Deve informare il medico se pensa di essere in stato di gravidanza (o se vi è la possibilità di dare inizio ad una gravidanza). Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di questo

medicinale prima di dare inizio alla gravidanza o appena lei verrà a conoscenza di essere in stato di gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Edarbi.
Edarbi non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e NON deve essere assunto se lei è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché esso può causare grave danno al bambino se preso dopo il terzo mese di gravidanza.

Allattamento
Informi il medico se sta allattando. Edarbi non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, specialmente se il bambino è neonato o è nato prematuro.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Edarbi abbia un effetto sulla guida o sull'uso di macchinari. Tuttavia alcune persone possono avvertire una sensazione di stanchezza o di vertigini durante l'assunzione di questo medicinale e, se ciò accade, bisogna evitare di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come prendere Edarbi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. È importante prendere Edarbi tutti i giorni alla stessa ora.
Edarbi è per uso orale. Assumere la compressa con un bicchiere d'acqua.
Può assumere questo medicinale con o senza cibo.

- La dose iniziale normale è di 40 mg una volta al giorno. Il medico può aumentare questa dose fino a un massimo di 80 mg una volta al giorno a seconda della risposta della pressione arteriosa.
- Per i pazienti più anziani (75 anni e più) il medico può raccomandare una dose iniziale inferiore di 20 mg una volta al giorno.
- Se soffre di insufficienza epatica da lieve a moderata, il medico può raccomandare una dose iniziale inferiore di 20 mg una volta al giorno.
- Per i pazienti che hanno recentemente subito una perdita di liquidi corporei ad es. a causa di vomito o diarrea o per l'assunzione di diuretici, il medico può raccomandare una dose iniziale inferiore di 20 mg una volta al giorno.
- Se soffre di altre malattie concomitanti, come una patologia renale grave oppure insufficienza cardiaca, il medico deciderà quale è la dose iniziale appropriata.

Se prende più Edarbi di quanto deve
Se prende accidentalmente troppe compresse, o se un'altra persona prende il suo medicinale, si rivolga immediatamente al medico. Se prende più compresse del dovuto potrebbe avvertire una sensazione di svenimento o di vertigini.

Se dimentica di prendere Edarbi
Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa. Continui semplicemente con la dose successiva.

Se interrompe il trattamento con Edarbi
Se smette di assumere Edarbi, la pressione arteriosa potrebbe aumentare nuovamente. Si raccomanda quindi di non interrompere il trattamento con Edarbi senza aver prima concordato con il medico un trattamento alternativo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Edarbi e si rivolga immediatamente al medico se riscontra la comparsa di una qualsiasi delle seguenti reazioni allergiche, che si verificano raramente (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000):
- Difficoltà di respirazione o deglutizione, o gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola (angioedema)
- Prurito cutaneo con eruzione.

Altri possibili effetti collaterali comprendono:
Comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 10):
- Vertigini
- Diarrea
- Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue (indicatore di danno muscolare).

Non comuni (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 100):
- Bassa pressione arteriosa, che può provocare sensazione di svenimento o vertigine
- Sensazione di stanchezza
- Gonfiore di mani, caviglie o piedi (edema periferico)
- Rash cutaneo e prurito
- Nausea
- Spasmi muscolari
- Aumento della creatinina nel sangue (indicatore della funzione renale)
- Aumento dell'acido urico nel sangue.

Rari effetti indesiderati (possono interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000):
- Variazioni nei risultati degli esami del sangue compresa una riduzione dei livelli di una proteina nei globuli rossi (emoglobina).

Se Edarbi è assunto con clortalidone (un diuretico), sono stati comunemente osservati (in meno di 1 utilizzatore su 10) livelli più elevati di certe sostanze chimiche nel sangue (come creatinina), indicatori della funzione renale, e bassa pressione arteriosa.

Il gonfiore di mani, caviglie o piedi è più comune (interessa meno di 1 utilizzatore su 10) quando Edarbi è assunto con amlodipina (un calcio-antagonista per il trattamento dell'ipertensione) rispetto a quando Edarbi è assunto da solo (meno di 1 utilizzatore su 100). La frequenza di questo effetto è più elevata quando amlodipina è assunta da sola.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Edarbi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio di cartone dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservi Edarbi nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Edarbi
- Il **principio attivo** è azilsartan medoxomil (come potassio).

Edarbi 20 mg: ogni compressa contiene 20 mg di azilsartan medoxomil (come potassio)
Edarbi 40 mg: ogni compressa contiene 40 mg di azilsartan medoxomil (come potassio)
Edarbi 80 mg: ogni compressa contiene 80 mg di azilsartan medoxomil (come potassio)

- Gli **altri componenti** sono mannitolo, acido fumarico, idrossido di sodio, idrossipropilcellulosa, croscarmellosa sodica, cellulosa microcristallina e stearato di magnesio.

Descrizione dell'aspetto di Edarbi e contenuto della confezione
Le compresse sono bianche, tonde, con impresso "ASL" su un lato e "20", "40" o "80" sull'altro.
Edarbi è fornito in blister da 14 compresse o 15 compresse ciascuno in astucci di cartone contenenti 14, 28, 56 o 98 compresse e in blister con essiccante da 14 compresse o 15 compresse ciascuno in astucci di cartone contenenti 14, 28, 30, 56, 90 o 98 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Danimarca

Produttore:
Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

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

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o
Tel: +420 234 722 722

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Lietuva
Takeda UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

Nederland
Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 566 8777
nl.medical.info@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
Vianex S.A
Τηλ: +30 210 80 09 111 120

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France
Takeda France S.A.S
Tél: +33 1 46 25 16 16

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

Ireland
Takeda UK Limited
Tel: +44 (0) 1628 537 900

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

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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge
Takeda Nycomed AS
Tlf: + 47 6676 3030
infonorge@takeda.com

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

Polska
Takeda Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 608 13 00

Portugal
Tecnimede, Sociedade Técnicio-Medicinal, S.A
Tel: +351 932 333 108

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija
Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: +386 (0) 59 082 480

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

Suomi/Finland
Oy Leiras Takeda Pharmaceuticals Ab
Puh/Tel: +358 20 746 5000

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

United Kingdom
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei Medicinali, http://www.ema.europa.eu/.