

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 20 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg азилсартан медоксомил (azilsartan medoxomil) (като калий).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели кръгли таблетки, 6,0 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „ASL“ от едната страна и „20“ от другата .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Edarbi е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната начална доза е 40 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена максимално до 80 mg веднъж дневно при пациенти, чието артериално налягане не може да бъде адекватно контролирано с по-ниска доза.

Почти максимален антихипертензивен ефект се наблюдава след 2 седмици, а максимален ефект се постига на четвъртата седмица от приложението.

Ако артериалното налягане не може адекватно да бъде контролирано само с Edarbi, допълнително понижаване на артериалното налягане може да бъде постигнато като Edarbi се комбинира с други антихипертензивни лекарства, включително диуретици (като хлорталидон и хидрохлоротиазид) и блокери на калциевите канали (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (65 и повече години)

Не е необходимо коригиране на началната доза Edarbi при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2), въпреки че може да се обмисли приложение на 20 mg като начална доза при много стари пациенти (≥ 75 години), при които може да има риск от хипотония.

Бъбречно увреждане

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Хемодиализата не отстранява азилсартан от системното кръвообръщение.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Edarbi не е бил проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и затова неговата употреба не се препоръчва при тази група пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Тъй като опитът от употребата на Edarbi при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е ограничен, се препоръчва строго наблюдение и обмисляне на 20 mg като начална доза (вж. точка 5.2).

Намален вътресъдов обем

При пациенти с възможно намаляване на вътресъдовия обем и намаляване на концентрацията на солите в организма (напр. пациенти с повръщане, диария или приемащи високи дози диуретици), лечението с Edarbi трябва да започне под строго медицинско наблюдение и да се обмисли приложение на 20 mg като начална доза (вж. точка 4.4).

Сърдечна недостатъчност

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Чернокожа популация

Не е необходимо коригиране на дозата при чернокожата популация, въпреки че е наблюдавано по-слабо понижаване на артериалното налягане в сравнение с други популации (вж. точка 5.1). Това като цяло е валидно и за други ангиотензин II рецепторни (AT₁) антагонисти и АСЕ инхибитори. Следователно постепенно повишаване на дозата на Edarbi и комбинирана терапия може по-често да са необходими за контролиране на артериалното налягане при чернокожи пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Edarbi при деца и юноши < 18 години все още не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Edarbi е предназначен за перорално приложение и може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Активирана ренин-ангиотензинова система

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензиновата система (напр. пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тежко бъбречно увреждане или стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, оказващи влияние върху тази система, като АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Възможността от подобни ефекти не може да бъде изключена при Edarbi.

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония с тежко бъбречно увреждане, застойна сърдечна недостатъчност или стеноза на бъбречната артерия, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична цереброваскуларна болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Бъбречна трансплантация

За момента няма опит от употребата на Edarbi при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Edarbi не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и затова употребата му не се препоръчва при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хипотония при пациенти с хиповолемия и/или солеви дефицит

При пациенти с изразена хиповолемия и/или изчерпване на солите (напр. при пациенти с повръщане, диария или приемащи високи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония след започване на лечение с Edarbi. Хиповолемията трябва да бъде коригирана преди приложение на Edarbi, или лечението трябва да започне под строг медицински контрол, като може да се обмисли приложение на начална доза от 20 mg.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се повлияват от антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на Edarbi не се препоръчва при тези пациенти.

Хиперкалиемия

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, едновременната употреба на Edarbi с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (например хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти (вж. точка 4.5). При пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет и/или при пациенти с други съпътстващи заболявания, рискът от хиперкалиемия, която може да се окаже фатална, се повишава. Поради тази причина следва нивото на калия да се проследява.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (НОСМ).

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Литий

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, комбинацията на литий и Edarbi не се препоръчва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременна употреба не се препоръчва

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Подобен ефект може да има и комбинирането с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Поради липса на опит с едновременно приложение на азилсартан медоксомил и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Необходимо е внимание при едновременна употреба

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g/ден), и неселективни НСПВС.

Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС (например селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСПВС), може да се получи отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Затова се препоръчва адекватна хидратация и проследяване на бъбречната функция при започване на лечението.

Калий–съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калия.

Едновременната употреба с калий–съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (например хепарин) може да доведе до повишаване нивата на калия. При такива случаи е необходимо проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация

Не са докладвани клинично значими взаимодействия при проучвания на азилсартан медоксомил или азилсартан, прилаган с амлодипин, антиациди, хлорталидон, дигоксин, флуконазол, глибурид, кетоконазол, метформин и варфарин.

Азилсартан медоксомил се хидролизира бързо до активното вещество азилсартан от естеразите в стомашно-чревния тракт и/или по време на абсорбцията на лекарството (вж. точка 5.2). *In vitro* проучвания показват, че взаимодействия, основаващи се на инхибиране на естеразите, са малко вероятни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).
Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма данни за употребата на Edarbi при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарствени продукти. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Edarbi в периода на кърмене, Edarbi не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Edarbi върху фертилитета при хора. Неклиничните проучвания показват, че азилсартан не изглежда да оказва влияние върху фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства се очаква, че азилсартан медоксомил може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Обаче, когато се приема някакво антихипертензивно лекарство трябва да се има предвид, че понякога може да се появят замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Edarbi при дози от 20, 40 или 80 mg е оценявана в клинични проучвания при пациенти, лекувани до 56 седмици. При тези клинични проучвания нежеланите реакции, свързани с лечението с Edarbi, са били най-често леки или умерени, с обща честота, сходна с плацебо. Най-честата нежелана реакция е замайване. Честотата на нежеланите реакции, свързани с Edarbi, не е била повлияна от пол, възраст или раса.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции въз основа на сборни данни (дози от 40 и 80 mg) са изброени по-долу по системо-органен клас и предпочитани термини. Те са подредени по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В едно плацебо контролирано проучване, нежелани реакции за Edarbi при доза от 20 mg са докладвани със сходна честота като при дозите от 40 и 80 mg.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване
Съдови нарушения	Нечести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Умора Периферен едем
Изследвания	Чести	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта
	Нечести	Повишен креатинин в кръвта Повишена пикочна киселина

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
		в кръвта / Хиперурикемия

Описание на определени нежелани реакции

Когато Edarbi е прилаган едновременно с хлорталидон, честотата на повишен креатинин в кръвта и хипотония е била увеличена от „нечести” на „чести”.

Когато Edarbi е прилаган едновременно с амлодипин, честотата на периферен едем е била увеличена от „нечести” на „чести”, но е била по ниска от тази при самостоятелно приложение на амлодипин.

Ангиоедем, включително периорален и периорбитален едем, е наблюдаван рядко при пациенти по време на отворено лечение с Edarbi.

Изследвания

Серумен креатинин

Честотата на повишаване на серумния креатинин след терапия с Edarbi е близка до плацебо в рандомизираните плацебо-контролирани проучвания с монотерапия. Едновременното приложение на Edarbi с диуретици като хлорталидон, е довело до по-голяма честота на повишаване на креатинина, което е в съответствие с наблюденията при други ангиотензин II рецепторни антагонисти и АСЕ инхибитори. Повишаването на серумния креатинин по време на едновременно приложение на Edarbi с диуретици, се свързва с по-значимо понижаване на артериалното налягане в сравнение с монотерапия. При много от случаите повишаването на креатинина е било транзитно или без прогресия, докато пациентите са продължавали терапията. След прекратяване на терапията при повечето от пациентите с повишен креатинин, който не е спаднал по време на терапията, промените са били обратими, като нивата на креатинина при повечето от тях са се възстановили или са се приближили до изходните стойности.

Пикочна киселина

Слабо повишаване на средните стойности на пикочната киселина в серума е наблюдавано при Edarbi (10,8 $\mu\text{mol/l}$) в сравнение с плацебо (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Хемоглобин и хематокрит

Слаби понижения на хемоглобина и хематокрита (средни понижения от приблизително 3 g/l и 1 обемен процент съответно), са наблюдавани при плацебо контролирани проучвания с монотерапия. Този ефект е наблюдаван също и при други инхибитори на ренин-ангиотензиновата система.

4.9 Предозиране

Симптоми

От фармакологична гледна точка, основните прояви на предозиране се очаква да бъдат симптоматична хипотония и замаяване. По време на контролирани клинични проучвания при здрави доброволци, еднократни дневни дози до 320 mg Edarbi са били прилагани за 7 дни и са понесени добре.

Поведение при предозиране

Ако настъпи симптоматична хипотония, трябва да бъде приложено поддържащо лечение и да бъдат проследявани жизнените показатели.

Азилсартан не се отстранява с диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09CA09

Механизъм на действие и фармакодинамичен ефект

Азилсартан медоксомил е перорално активно предлекарство, което бързо се превръща в активното вещество азилсартан, който селективно противодейства на ефекта на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му с AT₁ рецептора в множество тъкани (вж. точка 5.2). Ангиотензин II е основният пресорен агент на ренин-ангиотензиновата система, чиито ефекти включват вазоконстрикция, стимулация на производството и секрецията на алдостерон, сърдечна стимулация и реабсорбция на натрий в бъбрека.

Блокирането на AT₁ рецептора инхибира негативната обратна връзка на ангиотензин II върху рениновата секреция, но получената се в следствие на това повишена ренинова активност в плазмата и повишените нива на циркулиращ ангиотензин II не превишават антихипертензивния ефект на азилсартан.

Есенциална хипертония

Общо 5 941 пациенти са били оценени в седем двойнослепи контролирани проучвания (3 672 от които са приемали Edarbi, 801 са приемали плацебо, а 1 468 са приемали друг активен сравнителен продукт). 51% от пациентите са били мъже, като 26% са били на възраст 65 години или по-стари (5% ≥ 75 години); 67% са бели и 19% — чернокожи.

Edarbi е сравняван с плацебо и с активни сравнителни продукти в две 6-седмични рандомизирани двойнослепи проучвания. Пониженията на артериалното налягане в сравнение с плацебо, на базата на измерено 24-часово средно артериално налягане при амбулаторно проследяване на артериалното налягане (ABPM) и измервания на артериалното налягане в клиника в края на дозовия интервал, са показани в таблицата по-долу и за двете проучвания. Освен това, Edarbi в доза 80 mg е довел до значително по-голямо понижение на SBP в сравнение с най-високите одобрени дози на олмесартан медоксомил и валсартан.

	Плацебо	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Първична крайна точка: 24-часово средно SBP: LS средна промяна от изходната стойност (ИС) до 6-та седмица (mm Hg)						
Проучване 1						
Промяна от ИС	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Проучване 2						
Промяна от ИС	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ключова вторична крайна точка: Клинично SBP: LS средна промяна от изходната стойност (ИС) до 6-та седмица (mm Hg) (LOCF)						
Проучване 1						
Промяна от ИС	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Проучване 2						
Промяна от ИС	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = олмесартан медоксомил, LS = най-малките квадрати, LOCF = последно наблюдение пренесено напред

* Значима разлика спрямо плацебо при стойност 0,05 в рамките на стъпаловидния анализ

† Значима разлика спрямо сравнителен(ни) продукт(и) при стойност 0,05 в рамките на стъпаловидния анализ

Максимална доза постигната в проучване 2. Дозите са титрирани на втора седмица от 20 до 40 mg и от 40 до 80 mg за Edarbi, и от 20 до 40 mg и 160 до 320 mg, съответно за олмесартан медоксомил и валсартан

В тези две проучвания, клинично значимите и най-чести нежелани събития са включвали замайване, главоболие и дислипидемия. За Edarbi, олмесартан медоксомил и валсартан съответно, замайване е наблюдавано с честота от 3,0%, 3,3% и 1,8%, главоболие с 4,8%, 5,5% и 7,6% и дислипидемия с 3,5%, 2,4% и 1,1%.

При контролирани с активен сравнителен продукт проучвания с валсартан или с рамиприл, ефектът на понижаване на артериалното налягане на Edarbi е бил постоянен при продължително лечение. При Edarbi е наблюдавана по ниска честота на кашлица (1,2%) в сравнение с рамиприл (8,2%).

Антихипертензивният ефект на Edarbi се проявява през първите 2 седмици от лечението, като пълен ефект се достига до 4 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане на Edarbi се поддържа и през 24 часовия интервал между дозите. Коригираното спрямо плацебо съотношение най-ниски към максимални концентрации за SBP и DBP е приблизително 80% или по-високо.

Не е наблюдавана “rebound” хипертония при рязко спиране на Edarbi след 6-месечна терапия.

Като цяло не са наблюдавани различия в безопасността и ефективността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, но не може да бъде изключена по-голяма чувствителност към понижавания артериалното налягане ефект при някои пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2). Както и при други ангиотензин II рецепторни антагонисти и ACE инхибитори, антихипертензивният ефект е бил по-слаб при чернокожи пациенти (обикновено популация с нисък ренин).

Едновременното приложение на Edarbi 40 и 80 mg с калциев антагонист (амлодипин) или тиазиден диуретик (хлорталидон) води до допълнително понижаване на артериалното налягане в сравнение със самостоятелното приложение на другия антихипертензивен продукт. Зависещи от дозата нежелани реакции, включително замаяност, хипотония и повишаване на серумния креатинин, са по-чести при едновременно приложение с диуретик, в сравнение със самостоятелно приложение на Edarbi, докато хипокалиемията е по-рядка в сравнение със самостоятелно приложение на диуретик.

Благоприятни ефекти на Edarbi върху смъртността, сърдечно-съдовата заболеваемост и увреждането на прицелни органи засега не са установени.

Ефект върху сърдечната реполяризация

Проведено е подробно QT/QTc проучване, за да се оцени потенциалът на Edarbi да удължава QT/QTc интервала при здрави индивиди. Не е установено удължаване на QT/QTc при доза от 320 mg Edarbi.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Edarbi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, азилсартан медоксомил бързо се хидролизира до активното вещество азилсартан в гастроинтестиналния тракт и/или по време на абсорбция. Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че карбоксиметиленбутенолидазата участва в хидролизата в тънкото черво и черния дроб. Освен това, плазмените естерази участват в хидролизата на азилсартан медоксомил до азилсартан.

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на азилсартан медоксомил, изчислена въз основа на плазмените нива на азилсартан, е приблизително 60%. След перорално приложение на азилсартан медоксомил, максимални плазмени концентрации (C_{max}) на азилсартан се достигат за 1,5 до 3 часа. Храната не повлиява бионаличността на азилсартан (вж. точка 4.2).

Разпределение

Обемът на разпределение на азилсартан е приблизително 16 литра. Азилсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99%), главно със серумния албумин. Свързването с протеините е постоянно при плазмени концентрации на азилсартан, доста над диапазона, който се достига при препоръчаните дози.

Биотрансформация

Азилсартан се метаболизира до два основни метаболита. Главният метаболит в плазмата се образува чрез *O*-деалкалиране и се нарича метаболит М-II, а второстепенният метаболит се образува чрез декарбоксилиране и се нарича метаболит М-I. Системните експозиции на главния и второстепенния метаболит при хора са съответно приблизително 50% и по малко от 1% от тази на азилсартан. М-I и М-II не допринасят за фармакологичната активност на Edarbi. Главният ензим, отговорен за метаболизма на азилсартан е CYP2C9.

Елиминиране

След перорална доза от ^{14}C -маркиран азилсартан медоксомил, приблизително 55% от радиоактивността се открива във фекалиите и приблизително 42% в урината, като 15% от дозата се екскретира в урината като азилсартан. Елиминационният полуживот на азилсартан е приблизително 11 часа и бъбречният клирънс е приблизително 2,3 ml/min. Стационарни нива на азилсартан се достигат за 5 дни и не настъпва кумулиране в плазмата при многократно приложение веднъж дневно.

Линейност/нелинейност

Установена е пропорционалност на дозата за азилсартан при експозиция в дозовия диапазон на азилсартан медоксомил от 20 mg до 320 mg след еднократно или многократно приложение.

Характеристики при специални групи пациенти

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на азилсартан не е проучвана при деца под 18 години.

Популация в старческа възраст

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително между млади пациенти (възрастов диапазон 18-45 години) и пациенти в старческа възраст (възрастов диапазон 65-85 години).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, общата експозиция (AUC) на азилсартан е увеличена +30%, +25% и +95%. Не е наблюдавано повишаване на експозицията (+5%) при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа. Въпреки това няма клиничен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Хемодиализата не елиминира азилсартан от системното кръвообращение.

Чернодробно увреждане

Приложението на Edarbi до 5 дни при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане води до леко увеличаване на експозицията на азилсартан (AUC увеличена с 1,3 до 1,6 пъти, вж. точка 4.2). Edarbi не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пол

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително при мъже и жени. Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от пола.

Раса

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително между популациите на чернокожите и белите. Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност, азилсартан медоксомил и М-II, главният метаболит при хора, са изследвани за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, мутагенност и карциногенност.

При изпитванията за токсичност при многократно прилагане, дози, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, са причинили намаляване на параметрите на червените кръвни клетки, промени в бъбрека и бъбречната хемодинамика, както и повишаване на серумния калий при нормотензивни животни. Тези ефекти, които са били предотвратени с перорални соливи добавки, нямат клинично значение при лечението на хипертония.

При плъхове и кучета е наблюдавано повишаване на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на бъбречните юктаглюмерулни клетки. Тези промени, които са също ефект на класа на ACE инхибиторите и на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, не изглежда да имат клинично значение.

Азилсартан и М-II преминават плацентарната бариера и се откриват във фетусите на бременни плъхове. Също така се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. При проучвания за репродуктивна токсичност не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски животни. Няма доказателства за тератогенен ефект, но проучвания при животни са показали известен рисков потенциал за постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло, слабо забавяне във физическото развитие (забавено прорязване на резците, отделяне на ушната мида, отваряне на очите) и по-висока смъртност.

Азилсартан и М-II не показват данни за мутагенност и съответна кластогенна активност при *in vitro* проучвания и няма данни за карциногенност при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Фумарова киселина (Е 297)
Натриев хидроксид
Хидроксипропилцелулоза (Е 463)
Кроскармелоза натрий
Целулоза, микрокристална (Е 460)
Магнезиев стеарат (Е 572)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи алуминиеви блистери с включен сушител.

Видове опаковки:

Един блистер съдържа или 14 или 15 таблетки.

14, 28, 30 56, 90 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/734/001 14 таблетки
EU/1/11/734/002 28 таблетки
EU/1/11/734/012 30 таблетки
EU/1/11/734/003 56 таблетки
EU/1/11/734/013 90 таблетки
EU/1/11/734/004 98 таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

7 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 40 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 40 mg азилсартан медоксомил (azilsartan medoxomil) (като калий).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели кръгли таблетки, 7,6 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „ASL“ от едната страна и „40“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Edarbi е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната начална доза е 40 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена максимално до 80 mg веднъж дневно при пациенти, чието артериално налягане не може да бъде адекватно контролирано с по-ниска доза.

Почти максимален антихипертензивен ефект се наблюдава след 2 седмици, а максимален ефект се постига на четвъртата седмица от приложението.

Ако артериалното налягане не може адекватно да бъде контролирано само с Edarbi, допълнително понижаване на артериалното налягане може да бъде постигнато като Edarbi се комбинира с други антихипертензивни лекарства, включително диуретици (като хлорталидон и хидрохлортиазид) и блокери на калциевите канали (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (65 и повече години)

Не е необходимо коригиране на началната доза Edarbi при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2), въпреки че може да се обмисли приложение на 20 mg като начална доза при много стари пациенти (≥ 75 години), при които може да има риск от хипотония.

Бъбречно увреждане

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Хемодиализата не отстранява азилсартан от системното кръвообръщение.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Edarbi не е бил проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и затова неговата употреба не се препоръчва при тази група пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Тъй като опитът от употребата на Edarbi при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е ограничен, се препоръчва строго наблюдение и обмисляне на 20 mg като начална доза (вж. точка 5.2).

Намален вътресъдов обем

При пациенти с възможно намаляване на вътресъдовия обем и намаляване на концентрацията на солите в организма (напр. пациенти с повръщане, диария или приемащи високи дози диуретици), лечението с Edarbi трябва да започне под строго медицинско наблюдение и да се обмисли приложение на 20 mg като начална доза (вж. точка 4.4).

Сърдечна недостатъчност

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Чернокожа популация

Не е необходимо коригиране на дозата при чернокожата популация, въпреки че е наблюдавано по-слабо понижаване на артериалното налягане в сравнение с други популации (вж. точка 5.1). Това като цяло е валидно и за други ангиотензин II рецепторни (AT₁) антагонисти и АСЕ инхибитори. Следователно постепенно повишаване на дозата на Edarbi и комбинирана терапия може по-често да са необходими за контролиране на артериалното налягане при чернокожи пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Edarbi при деца и юноши < 18 години все още не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Edarbi е предназначен за перорално приложение и може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Активирана ренин-ангиотензинова система

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензиновата система (напр. пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тежко бъбречно увреждане или стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, оказващи влияние върху тази система, като АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Възможността от подобни ефекти не може да бъде изключена при Edarbi.

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония с тежко бъбречно увреждане, застойна сърдечна недостатъчност или стеноза на бъбречната артерия, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична цереброваскуларна болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Бъбречна трансплантация

За момента няма опит от употребата на Edarbi при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Edarbi не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и затова употребата му не се препоръчва при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хипотония при пациенти с хиповолемия и/или солеви дефицит

При пациенти с изразена хиповолемия и/или изчерпване на солите (напр. при пациенти с повръщане, диария или приемащи високи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония след започване на лечение с Edarbi. Хиповолемията трябва да бъде коригирана преди приложение на Edarbi, или лечението трябва да започне под строг медицински контрол, като може да се обмисли приложение на начална доза от 20 mg.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се повлияват от антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на Edarbi не се препоръчва при тези пациенти.

Хиперкалиемия

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, едновременната употреба на Edarbi с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (например хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти (вж. точка 4.5). При пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет и/или при пациенти с други съпътстващи заболявания, рискът от хиперкалиемия, която може да се окаже фатална, се повишава. Поради тази причина следва нивото на калия да се проследява.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (НОСМ).

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Литий

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, комбинацията на литий и Edarbi не се препоръчва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременна употреба не се препоръчва

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Подобен ефект може да има и комбинирането с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Поради липса на опит с едновременно приложение на азилсартан медоксомил и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Необходимо е внимание при едновременна употреба

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g/ден), и неселективни НСПВС.

Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС (например селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСПВС), може да се получи отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Затова се препоръчва адекватна хидратация и проследяване на бъбречната функция при започване на лечението.

Калий–съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калия.

Едновременната употреба с калий–съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (например хепарин) може да доведе до повишаване нивата на калия. При такива случаи е необходимо проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация

Не са докладвани клинично значими взаимодействия при проучвания на азилсартан медоксомил или азилсартан, прилаган с амлодипин, антиациди, хлорталидон, дигоксин, флуконазол, глибурид, кетоконазол, метформин и варфарин.

Азилсартан медоксомил се хидролизира бързо до активното вещество азилсартан от естеразите в стомашно-чревния тракт и/или по време на абсорбцията на лекарството (вж. точка 5.2). *In vitro* проучвания показват, че взаимодействия, основаващи се на инхибиране на естеразите, са малко вероятни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).
Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма данни за употребата на Edarbi при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарствени продукти. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Edarbi в периода на кърмене, Edarbi не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Edarbi върху фертилитета при хора. Неклиничните проучвания показват, че азилсартан не изглежда да оказва влияние върху фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства се очаква, че азилсартан медоксомил може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Обаче, когато се приема някакво антихипертензивно лекарство трябва да се има предвид, че понякога може да се появят замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Edarbi при дози от 20, 40 или 80 mg е оценявана в клинични проучвания при пациенти, лекувани до 56 седмици. При тези клинични проучвания нежеланите реакции, свързани с лечението с Edarbi, са били най-често леки или умерени, с обща честота, сходна с плацебо. Най-честата нежелана реакция е замайване. Честотата на нежеланите реакции, свързани с Edarbi, не е била повлияна от пол, възраст или раса.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции въз основа на сборни данни (дози от 40 и 80 mg) са изброени по-долу по системо-органен клас и предпочитани термини. Те са подредени по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В едно плацебо контролирано проучване, нежелани реакции за Edarbi при доза от 20 mg са докладвани със сходна честота като при дозите от 40 и 80 mg.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване
Съдови нарушения	Нечести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Умора Периферен едем
Изследвания	Чести	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта
	Нечести	Повишен креатинин в кръвта Повишена пикочна киселина

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
		в кръвта / Хиперурикемия

Описание на определени нежелани реакции

Когато Edarbi е прилаган едновременно с хлорталидон, честотата на повишен креатинин в кръвта и хипотония е била увеличена от „нечести” на „чести”.

Когато Edarbi е прилаган едновременно с амлодипин, честотата на периферен едем е била увеличена от „нечести” на „чести”, но е била по ниска от тази при самостоятелно приложение на амлодипин.

Ангиоедем, включително периорален и периорбитален едем, е наблюдаван рядко при пациенти по време на отворено лечение с Edarbi.

Изследвания

Серумен креатинин

Честотата на повишаване на серумния креатинин след терапия с Edarbi е близка до плацебо в рандомизираните плацебо-контролирани проучвания с монотерапия. Едновременното приложение на Edarbi с диуретици като хлорталидон, е довело до по-голяма честота на повишаване на креатинина, което е в съответствие с наблюденията при други ангиотензин II рецепторни антагонисти и АСЕ инхибитори. Повишаването на серумния креатинин по време на едновременно приложение на Edarbi с диуретици, се свързва с по-значимо понижаване на артериалното налягане в сравнение с монотерапия. При много от случаите повишаването на креатинина е било транзитно или без прогресия, докато пациентите са продължавали терапията. След прекратяване на терапията при повечето от пациентите с повишен креатинин, който не е спаднал по време на терапията, промените са били обратими, като нивата на креатинина при повечето от тях са се възстановили или са се приближили до изходните стойности.

Пикочна киселина

Слабо повишаване на средните стойности на пикочната киселина в серума е наблюдавано при Edarbi (10,8 $\mu\text{mol/l}$) в сравнение с плацебо (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Хемоглобин и хематокрит

Слаби понижения на хемоглобина и хематокрита (средни понижения от приблизително 3 g/l и 1 обемен процент съответно), са наблюдавани при плацебо контролирани проучвания с монотерапия. Този ефект е наблюдаван също и при други инхибитори на ренин-ангиотензиновата система.

4.9 Предозиране

Симптоми

От фармакологична гледна точка, основните прояви на предозиране се очаква да бъдат симптоматична хипотония и замаяване. По време на контролирани клинични проучвания при здрави доброволци, еднократни дневни дози до 320 mg Edarbi са били прилагани за 7 дни и са понесени добре.

Поведение при предозиране

Ако настъпи симптоматична хипотония, трябва да бъде приложено поддържащо лечение и да бъдат проследявани жизнените показатели.

Азилсартан не се отстранява с диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09CA09

Механизъм на действие и фармакодинамичен ефект

Азилсартан медоксомил е перорално активно предлекарство, което бързо се превръща в активното вещество азилсартан, който селективно противодейства на ефекта на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му с AT₁ рецептора в множество тъкани (вж. точка 5.2). Ангиотензин II е основният пресорен агент на ренин-ангиотензиновата система, чиито ефекти включват вазоконстрикция, стимулация на производството и секрецията на алдостерон, сърдечна стимулация и реабсорбция на натрий в бъбрека.

Блокирането на AT₁ рецептора инхибира негативната обратна връзка на ангиотензин II върху рениновата секреция, но получената се в следствие на това повишена ренинова активност в плазмата и повишените нива на циркулиращ ангиотензин II не превишават антихипертензивния ефект на азилсартан.

Есенциална хипертония

Общо 5 941 пациенти са били оценени в седем двойнослепи контролирани проучвания (3 672 от които са приемали Edarbi, 801 са приемали плацебо, а 1 468 са приемали друг активен сравнителен продукт). 51% от пациентите са били мъже, като 26% са били на възраст 65 години или по-стари (5% ≥ 75 години); 67% са бели и 19% — чернокожи.

Edarbi е сравняван с плацебо и с активни сравнителни продукти в две 6-седмични рандомизирани двойнослепи проучвания. Пониженията на артериалното налягане в сравнение с плацебо, на базата на измерено 24-часово средно артериално налягане при амбулаторно проследяване на артериалното налягане (ABPM) и измервания на артериалното налягане в клиника в края на дозовия интервал, са показани в таблицата по-долу и за двете проучвания. Освен това, Edarbi в доза 80 mg е довел до значително по-голямо понижение на SBP в сравнение с най-високите одобрени дози на олмесартан медоксомил и валсартан.

	Плацебо	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Първична крайна точка: 24-часово средно SBP: LS средна промяна от изходната стойност (ИС) до 6-та седмица (mm Hg)						
Проучване 1						
Промяна от ИС	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Проучване 2						
Промяна от ИС	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ключова вторична крайна точка: Клинично SBP: LS средна промяна от изходната стойност (ИС) до 6-та седмица (mm Hg) (LOCF)						
Проучване 1						
Промяна от ИС	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Проучване 2						
Промяна от ИС	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = олмесартан медоксомил, LS = най-малките квадрати, LOCF = последно наблюдение пренесено напред

* Значима разлика спрямо плацебо при стойност 0,05 в рамките на стъпаловидния анализ

† Значима разлика спрямо сравнителен(ни) продукт(и) при стойност 0,05 в рамките на стъпаловидния анализ

Максимална доза постигната в проучване 2. Дозите са титрирани на втора седмица от 20 до 40 mg и от 40 до 80 mg за Edarbi, и от 20 до 40 mg и 160 до 320 mg, съответно за олмесартан медоксомил и валсартан

В тези две проучвания, клинично значимите и най-чести нежелани събития са включвали замайване, главоболие и дислипидемия. За Edarbi, олмесартан медоксомил и валсартан съответно, замайване е наблюдавано с честота от 3,0%, 3,3% и 1,8%, главоболие с 4,8%, 5,5% и 7,6% и дислипидемия с 3,5%, 2,4% и 1,1%.

При контролирани с активен сравнителен продукт проучвания с валсартан или с рамиприл, ефектът на понижаване на артериалното налягане на Edarbi е бил постоянен при продължително лечение. При Edarbi е наблюдавана по ниска честота на кашлица (1,2%) в сравнение с рамиприл (8,2%).

Антихипертензивният ефект на Edarbi се проявява през първите 2 седмици от лечението, като пълен ефект се достига до 4 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане на Edarbi се поддържа и през 24 часовия интервал между дозите. Коригираното спрямо плацебо съотношение най-ниски към максимални концентрации за SBP и DBP е приблизително 80% или по-високо.

Не е наблюдавана “rebound” хипертония при рязко спиране на Edarbi след 6-месечна терапия.

Като цяло не са наблюдавани различия в безопасността и ефективността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, но не може да бъде изключена по-голяма чувствителност към понижавания артериалното налягане ефект при някои пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2). Както и при други ангиотензин II рецепторни антагонисти и ACE инхибитори, антихипертензивният ефект е бил по-слаб при чернокожи пациенти (обикновено популация с нисък ренин).

Едновременното приложение на Edarbi 40 и 80 mg с калциев антагонист (амлодипин) или тиазиден диуретик (хлорталидон) води до допълнително понижаване на артериалното налягане в сравнение със самостоятелното приложение на другия антихипертензивен продукт. Зависещи от дозата нежелани реакции, включително замаяност, хипотония и повишаване на серумния креатинин, са по-чести при едновременно приложение с диуретик, в сравнение със самостоятелно приложение на Edarbi, докато хипокалиемията е по-рядка в сравнение със самостоятелно приложение на диуретик.

Благоприятни ефекти на Edarbi върху смъртността, сърдечно-съдовата заболеваемост и увреждането на прицелни органи засега не са установени.

Ефект върху сърдечната реполяризация

Проведено е подробно QT/QTc проучване, за да се оцени потенциалът на Edarbi да удължава QT/QTc интервала при здрави индивиди. Не е установено удължаване на QT/QTc при доза от 320 mg Edarbi.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Edarbi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, азилсартан медоксомил бързо се хидролизира до активното вещество азилсартан в гастроинтестиналния тракт и/или по време на абсорбция. Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че карбоксиметиленбутенолидазата участва в хидролизата в тънкото черво и черния дроб. Освен това, плазмените естерази участват в хидролизата на азилсартан медоксомил до азилсартан.

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на азилсартан медоксомил, изчислена въз основа на плазмените нива на азилсартан, е приблизително 60%. След перорално приложение на азилсартан медоксомил, максимални плазмени концентрации (C_{max}) на азилсартан се достигат за 1,5 до 3 часа. Храната не повлиява бионаличността на азилсартан (вж. точка 4.2).

Разпределение

Обемът на разпределение на азилсартан е приблизително 16 литра. Азилсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99%), главно със серумния албумин. Свързването с протеините е постоянно при плазмени концентрации на азилсартан, доста над диапазона, който се достига при препоръчаните дози.

Биотрансформация

Азилсартан се метаболизира до два основни метаболита. Главният метаболит в плазмата се образува чрез *O*-деалкалиране и се нарича метаболит М-II, а второстепенният метаболит се образува чрез декарбоксилиране и се нарича метаболит М-I. Системните експозиции на главния и второстепенния метаболит при хора са съответно приблизително 50% и по малко от 1% от тази на азилсартан. М-I и М-II не допринасят за фармакологичната активност на Edarbi. Главният ензим, отговорен за метаболизма на азилсартан е CYP2C9.

Елиминиране

След перорална доза от ^{14}C -маркиран азилсартан медоксомил, приблизително 55% от радиоактивността се открива във фекалиите и приблизително 42% в урината, като 15% от дозата се екскретира в урината като азилсартан. Елиминационният полуживот на азилсартан е приблизително 11 часа и бъбречният клирънс е приблизително 2,3 ml/min. Стационарни нива на азилсартан се достигат за 5 дни и не настъпва кумулиране в плазмата при многократно приложение веднъж дневно.

Линейност/нелинейност

Установена е пропорционалност на дозата за азилсартан при експозиция в дозовия диапазон на азилсартан медоксомил от 20 mg до 320 mg след еднократно или многократно приложение.

Характеристики при специални групи пациенти

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на азилсартан не е проучвана при деца под 18 години.

Популация в старческа възраст

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително между млади пациенти (възрастов диапазон 18-45 години) и пациенти в старческа възраст (възрастов диапазон 65-85 години).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, общата експозиция (AUC) на азилсартан е увеличена +30%, +25% и +95%. Не е наблюдавано повишаване на експозицията (+5%) при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа. Въпреки това няма клиничен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Хемодиализата не елиминира азилсартан от системното кръвообращение.

Чернодробно увреждане

Приложението на Edarbi до 5 дни при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане води до леко увеличаване на експозицията на азилсартан (AUC увеличена с 1,3 до 1,6 пъти, вж. точка 4.2). Edarbi не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пол

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително при мъже и жени. Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от пола.

Раса

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително между популациите на чернокожите и белите. Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност, азилсартан медоксомил и М-II, главният метаболит при хора, са изследвани за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, мутагенност и карциногенност.

При изпитванията за токсичност при многократно прилагане, дози, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, са причинили намаляване на параметрите на червените кръвни клетки, промени в бъбрека и бъбречната хемодинамика, както и повишаване на серумния калий при нормотензивни животни. Тези ефекти, които са били предотвратени с перорални соливи добавки, нямат клинично значение при лечението на хипертония.

При плъхове и кучета е наблюдавано повишаване на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на бъбречните юктаглюмерулни клетки. Тези промени, които са също ефект на класа на ACE инхибиторите и на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, не изглежда да имат клинично значение.

Азилсартан и М-II преминават плацентарната бариера и се откриват във фетусите на бременни плъхове. Също така се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. При проучвания за репродуктивна токсичност не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски животни. Няма доказателства за тератогенен ефект, но проучвания при животни са показали известен рисков потенциал за постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло, слабо забавяне във физическото развитие (забавено прорязване на резците, отделяне на ушната мида, отваряне на очите) и по-висока смъртност.

Азилсартан и М-II не показват данни за мутагенност и съответна кластогенна активност при *in vitro* проучвания и няма данни за карциногенност при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Фумарова киселина (Е 297)
Натриев хидроксид
Хидроксипропилцелулоза (Е 463)
Кроскармелоза натрий
Целулоза, микрокристална (Е 460)
Магнезиев стеарат (Е 572)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи алуминиеви блистери с включен сушител.

Видове опаковки:

Един блистер съдържа или 14, или 15 таблетки.

14, 28, 30 56, 90 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/734/005 14 таблетки
EU/1/11/734/006 28 таблетки
EU/1/11/734/014 30 таблетки
EU/1/11/734/007 56 таблетки
EU/1/11/734/015 90 таблетки
EU/1/11/734/008 98 таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

7 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 80 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg азилсартан медоксомил (azilsartan medoxomil) (като калий).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бели до почти бели кръгли таблетки, 9,6 mm в диаметър, с вдлъбнато релефно означение „ASL“ от едната страна и „80“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Edarbi е показан за лечение на есенциална хипертония при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчаната начална доза е 40 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена максимално до 80 mg веднъж дневно при пациенти, чието артериално налягане не може да бъде адекватно контролирано с по-ниска доза.

Почти максимален антихипертензивен ефект се наблюдава след 2 седмици, а максимален ефект се постига на четвъртата седмица от приложението.

Ако артериалното налягане не може адекватно да бъде контролирано само с Edarbi, допълнително понижаване на артериалното налягане може да бъде постигнато като Edarbi се комбинира с други антихипертензивни лекарства, включително диуретици (като хлорталидон и хидрохлоротиазид) и блокери на калциевите канали (вж. точка 5.1).

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (65 и повече години)

Не е необходимо коригиране на началната доза Edarbi при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2), въпреки че може да се обмисли приложение на 20 mg като начална доза при много стари пациенти (≥ 75 години), при които може да има риск от хипотония.

Бъбречно увреждане

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Хемодиализата не отстранява азилсартан от системното кръвообръщение.

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Edarbi не е бил проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и затова неговата употреба не се препоръчва при тази група пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Тъй като опитът от употребата на Edarbi при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане е ограничен, се препоръчва строго наблюдение и обмисляне на 20 mg като начална доза (вж. точка 5.2).

Намален вътресъдов обем

При пациенти с възможно намаляване на вътресъдовия обем и намаляване на концентрацията на солите в организма (напр. пациенти с повръщане, диария или приемащи високи дози диуретици), лечението с Edarbi трябва да започне под строго медицинско наблюдение и да се обмисли приложение на 20 mg като начална доза (вж. точка 4.4).

Сърдечна недостатъчност

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Чернокожа популация

Не е необходимо коригиране на дозата при чернокожата популация, въпреки че е наблюдавано по-слабо понижаване на артериалното налягане в сравнение с други популации (вж. точка 5.1). Това като цяло е валидно и за други ангиотензин II рецепторни (AT₁) антагонисти и АСЕ инхибитори. Следователно постепенно повишаване на дозата на Edarbi и комбинирана терапия може по-често да са необходими за контролиране на артериалното налягане при чернокожи пациенти.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Edarbi при деца и юноши < 18 години все още не са установени.

Липсват данни.

Начин на приложение

Edarbi е предназначен за перорално приложение и може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Активирана ренин-ангиотензинова система

При пациенти, чийто съдов тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензиновата система (напр. пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тежко бъбречно увреждане или стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, оказващи влияние върху тази система, като АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти, е свързано с остра хипотония, азотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност. Възможността от подобни ефекти не може да бъде изключена при Edarbi.

Необходимо е внимание при пациенти с хипертония с тежко бъбречно увреждане, застойна сърдечна недостатъчност или стеноза на бъбречната артерия, тъй като липсва опит от употребата на Edarbi при тези пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Прекомерното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемична цереброваскуларна болест може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Бъбречна трансплантация

За момента няма опит от употребата на Edarbi при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Чернодробно увреждане

Edarbi не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане и затова употребата му не се препоръчва при тази група пациенти (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хипотония при пациенти с хиповолемия и/или соли дефицит

При пациенти с изразена хиповолемия и/или изчерпване на солите (напр. при пациенти с повръщане, диария или приемащи високи дози диуретици) може да настъпи симптоматична хипотония след започване на лечение с Edarbi. Хиповолемията трябва да бъде коригирана преди приложение на Edarbi, или лечението трябва да започне под строг медицински контрол, като може да се обмисли приложение на начална доза от 20 mg.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се повлияват от антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на Edarbi не се препоръчва при тези пациенти.

Хиперкалиемия

Въз основа на опита от употребата на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензиновата система, едновременната употреба на Edarbi с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий, или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (например хепарин), може да доведе до повишаване на серумния калий при хипертензивни пациенти (вж. точка 4.5). При пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет и/или при пациенти с други съпътстващи заболявания, рискът от хиперкалиемия, която може да се окаже фатална, се повишава. Поради тази причина следва нивото на калия да се проследява.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия (НОСМ).

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Литий

Както и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, комбинацията на литий и Edarbi не се препоръчва (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременна употреба не се препоръчва

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност при едновременно приложение на литий с ACE инхибитори. Подобен ефект може да има и комбинирането с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Поради липса на опит с едновременно приложение на азилсартан медоксомил и литий, тази комбинация не се препоръчва. Ако комбинацията е наложителна, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на лития.

Необходимо е внимание при едновременна употреба

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина > 3 g/ден), и неселективни НСПВС.

Когато ангиотензин II рецепторни антагонисти се прилагат едновременно с НСПВС (например селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (> 3 g/ден) и неселективни НСПВС), може да се получи отслабване на антихипертензивния ефект. Освен това, едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция и повишаване на серумния калий. Затова се препоръчва адекватна хидратация и проследяване на бъбречната функция при започване на лечението.

Калий–съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий и други вещества, които могат да повишат нивата на калия.

Едновременната употреба с калий–съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители, съдържащи калий, или други лекарствени продукти (например хепарин) може да доведе до повишаване нивата на калия. При такива случаи е необходимо проследяване на серумния калий (вж. точка 4.4).

Допълнителна информация

Не са докладвани клинично значими взаимодействия при проучвания на азилсартан медоксомил или азилсартан, прилаган с амлодипин, антиациди, хлорталидон, дигоксин, флуконазол, глибурид, кетоконазол, метформин и варфарин.

Азилсартан медоксомил се хидролизира бързо до активното вещество азилсартан от естеразите в стомашно-чревния тракт и/или по време на абсорбцията на лекарството (вж. точка 5.2). *In vitro* проучвания показват, че взаимодействия, основаващи се на инхибиране на естеразите, са малко вероятни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4).
Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма данни за употребата на Edarbi при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим през първия триместър на бременността не са убедителни; все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарствени продукти. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Edarbi в периода на кърмене, Edarbi не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на Edarbi върху фертилитета при хора. Неклиничните проучвания показват, че азилсартан не изглежда да оказва влияние върху фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на фармакодинамичните свойства се очаква, че азилсартан медоксомил може да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Обаче, когато се приема някакво антихипертензивно лекарство трябва да се има предвид, че понякога може да се появят замайване или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Безопасността на Edarbi при дози от 20, 40 или 80 mg е оценявана в клинични проучвания при пациенти, лекувани до 56 седмици. При тези клинични проучвания нежеланите реакции, свързани с лечението с Edarbi, са били най-често леки или умерени, с обща честота, сходна с плацебо. Най-честата нежелана реакция е замайване. Честотата на нежеланите реакции, свързани с Edarbi, не е била повлияна от пол, възраст или раса.

Таблично представяне на нежеланите реакции

Нежеланите реакции въз основа на сборни данни (дози от 40 и 80 mg) са изброени по-долу по системо-органен клас и предпочитани термини. Те са подредени по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В едно плацебо контролирано проучване, нежелани реакции за Edarbi при доза от 20 mg са докладвани със сходна честота като при дозите от 40 и 80 mg.

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване
Съдови нарушения	Нечести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Умора Периферен едем
Изследвания	Чести	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта
	Нечести	Повишен креатинин в кръвта Повишена пикочна киселина

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
		в кръвта / Хиперурикемия

Описание на определени нежелани реакции

Когато Edarbi е прилаган едновременно с хлорталидон, честотата на повишен креатинин в кръвта и хипотония е била увеличена от „нечести” на „чести”.

Когато Edarbi е прилаган едновременно с амлодипин, честотата на периферен едем е била увеличена от „нечести” на „чести”, но е била по ниска от тази при самостоятелно приложение на амлодипин.

Ангиоедем, включително периорален и периорбитален едем, е наблюдаван рядко при пациенти по време на отворено лечение с Edarbi.

Изследвания

Серумен креатинин

Честотата на повишаване на серумния креатинин след терапия с Edarbi е близка до плацебо в рандомизираните плацебо-контролирани проучвания с монотерапия. Едновременното приложение на Edarbi с диуретици като хлорталидон, е довело до по-голяма честота на повишаване на креатинина, което е в съответствие с наблюденията при други ангиотензин II рецепторни антагонисти и АСЕ инхибитори. Повишаването на серумния креатинин по време на едновременно приложение на Edarbi с диуретици, се свързва с по-значимо понижаване на артериалното налягане в сравнение с монотерапия. При много от случаите повишаването на креатинина е било транзитно или без прогресия, докато пациентите са продължавали терапията. След прекратяване на терапията при повечето от пациентите с повишен креатинин, който не е спаднал по време на терапията, промените са били обратими, като нивата на креатинина при повечето от тях са се възстановили или са се приближили до изходните стойности.

Пикочна киселина

Слабо повишаване на средните стойности на пикочната киселина в серума е наблюдавано при Edarbi (10,8 $\mu\text{mol/l}$) в сравнение с плацебо (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Хемоглобин и хематокрит

Слаби понижения на хемоглобина и хематокрита (средни понижения от приблизително 3 g/l и 1 обемен процент съответно), са наблюдавани при плацебо контролирани проучвания с монотерапия. Този ефект е наблюдаван също и при други инхибитори на ренин-ангиотензиновата система.

4.9 Предозиране

Симптоми

От фармакологична гледна точка, основните прояви на предозиране се очаква да бъдат симптоматична хипотония и замаяване. По време на контролирани клинични проучвания при здрави доброволци, еднократни дневни дози до 320 mg Edarbi са били прилагани за 7 дни и са понесени добре.

Поведение при предозиране

Ако настъпи симптоматична хипотония, трябва да бъде приложено поддържащо лечение и да бъдат проследявани жизнените показатели.

Азилсартан не се отстранява с диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно
АТС код: C09CA09

Механизъм на действие и фармакодинамичен ефект

Азилсартан медоксомил е перорално активно предлекарство, което бързо се превръща в активното вещество азилсартан, който селективно противодейства на ефекта на ангиотензин II посредством блокиране на свързването му с AT₁ рецептора в множество тъкани (вж. точка 5.2). Ангиотензин II е основният пресорен агент на ренин-ангиотензиновата система, чиито ефекти включват вазоконстрикция, стимулация на производството и секрецията на алдостерон, сърдечна стимулация и реабсорбция на натрий в бъбрека.

Блокирането на AT₁ рецептора инхибира негативната обратна връзка на ангиотензин II върху рениновата секреция, но получената се в следствие на това повишена ренинова активност в плазмата и повишените нива на циркулиращ ангиотензин II не превишават антихипертензивния ефект на азилсартан.

Есенциална хипертония

Общо 5 941 пациенти са били оценени в седем двойнослепи контролирани проучвания (3 672 от които са приемали Edarbi, 801 са приемали плацебо, а 1 468 са приемали друг активен сравнителен продукт). 51% от пациентите са били мъже, като 26% са били на възраст 65 години или по-стари (5% ≥ 75 години); 67% са бели и 19% — чернокожи.

Edarbi е сравняван с плацебо и с активни сравнителни продукти в две 6-седмични рандомизирани двойнослепи проучвания. Пониженията на артериалното налягане в сравнение с плацебо, на базата на измерено 24-часово средно артериално налягане при амбулаторно проследяване на артериалното налягане (ABPM) и измервания на артериалното налягане в клиника в края на дозовия интервал, са показани в таблицата по-долу и за двете проучвания. Освен това, Edarbi в доза 80 mg е довел до значително по-голямо понижение на SBP в сравнение с най-високите одобрени дози на олмесартан медоксомил и валсартан.

	Плацебо	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Първична крайна точка: 24-часово средно SBP: LS средна промяна от изходната стойност (ИС) до 6-та седмица (mm Hg)						
Проучване 1						
Промяна от ИС	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Проучване 2						
Промяна от ИС	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ключова вторична крайна точка: Клинично SBP: LS средна промяна от изходната стойност (ИС) до 6-та седмица (mm Hg) (LOCF)						
Проучване 1						
Промяна от ИС	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Проучване 2						
Промяна от ИС	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = олмесартан медоксомил, LS = най-малките квадрати, LOCF = последно наблюдение пренесено напред

* Значима разлика спрямо плацебо при стойност 0,05 в рамките на стъпаловидния анализ

† Значима разлика спрямо сравнителен(ни) продукт(и) при стойност 0,05 в рамките на стъпаловидния анализ

Максимална доза постигната в проучване 2. Дозите са титрирани на втора седмица от 20 до 40 mg и от 40 до 80 mg за Edarbi, и от 20 до 40 mg и 160 до 320 mg, съответно за олмесартан медоксомил и валсартан

В тези две проучвания, клинично значимите и най-чести нежелани събития са включвали замайване, главоболие и дислипидемия. За Edarbi, олмесартан медоксомил и валсартан съответно, замайване е наблюдавано с честота от 3,0%, 3,3% и 1,8%, главоболие с 4,8%, 5,5% и 7,6% и дислипидемия с 3,5%, 2,4% и 1,1%.

При контролирани с активен сравнителен продукт проучвания с валсартан или с рамиприл, ефектът на понижаване на артериалното налягане на Edarbi е бил постоянен при продължително лечение. При Edarbi е наблюдавана по ниска честота на кашлица (1,2%) в сравнение с рамиприл (8,2%).

Антихипертензивният ефект на Edarbi се проявява през първите 2 седмици от лечението, като пълен ефект се достига до 4 седмици. Ефектът на понижаване на артериалното налягане на Edarbi се поддържа и през 24 часовия интервал между дозите. Коригираното спрямо плацебо съотношение най-ниски към максимални концентрации за SBP и DBP е приблизително 80% или по-високо.

Не е наблюдавана “rebound” хипертония при рязко спиране на Edarbi след 6-месечна терапия.

Като цяло не са наблюдавани различия в безопасността и ефективността между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти, но не може да бъде изключена по-голяма чувствителност към понижавания артериалното налягане ефект при някои пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.2). Както и при други ангиотензин II рецепторни антагонисти и ACE инхибитори, антихипертензивният ефект е бил по-слаб при чернокожи пациенти (обикновено популация с нисък ренин).

Едновременното приложение на Edarbi 40 и 80 mg с калциев антагонист (амлодипин) или тиазиден диуретик (хлорталидон) води до допълнително понижаване на артериалното налягане в сравнение със самостоятелното приложение на другия антихипертензивен продукт. Зависещи от дозата нежелани реакции, включително замаяност, хипотония и повишаване на серумния креатинин, са по-чести при едновременно приложение с диуретик, в сравнение със самостоятелно приложение на Edarbi, докато хипокалиемията е по-рядка в сравнение със самостоятелно приложение на диуретик.

Благоприятни ефекти на Edarbi върху смъртността, сърдечно-съдовата заболеваемост и увреждането на прицелни органи засега не са установени.

Ефект върху сърдечната реполяризация

Проведено е подробно QT/QTc проучване, за да се оцени потенциалът на Edarbi да удължава QT/QTc интервала при здрави индивиди. Не е установено удължаване на QT/QTc при доза от 320 mg Edarbi.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Edarbi в една или повече подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение, азилсартан медоксомил бързо се хидролизира до активното вещество азилсартан в гастроинтестиналния тракт и/или по време на абсорбция. Въз основа на *in vitro* проучвания е установено, че карбоксиметиленбутенолидазата участва в хидролизата в тънкото черво и черния дроб. Освен това, плазмените естерази участват в хидролизата на азилсартан медоксомил до азилсартан.

Абсорбция

Абсолютната перорална бионаличност на азилсартан медоксомил, изчислена въз основа на плазмените нива на азилсартан, е приблизително 60%. След перорално приложение на азилсартан медоксомил, максимални плазмени концентрации (C_{max}) на азилсартан се достигат за 1,5 до 3 часа. Храната не повлиява бионаличността на азилсартан (вж. точка 4.2).

Разпределение

Обемът на разпределение на азилсартан е приблизително 16 литра. Азилсартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99%), главно със серумния албумин. Свързването с протеините е постоянно при плазмени концентрации на азилсартан, доста над диапазона, който се достига при препоръчаните дози.

Биотрансформация

Азилсартан се метаболизира до два основни метаболита. Главният метаболит в плазмата се образува чрез *O*-деалкалиране и се нарича метаболит М-II, а второстепенният метаболит се образува чрез декарбоксилиране и се нарича метаболит М-I. Системните експозиции на главния и второстепенния метаболит при хора са съответно приблизително 50% и по малко от 1% от тази на азилсартан. М-I и М-II не допринасят за фармакологичната активност на Edarbi. Главният ензим, отговорен за метаболизма на азилсартан е CYP2C9.

Елиминиране

След перорална доза от ^{14}C -маркиран азилсартан медоксомил, приблизително 55% от радиоактивността се открива във фекалиите и приблизително 42% в урината, като 15% от дозата се екскретира в урината като азилсартан. Елиминационният полуживот на азилсартан е приблизително 11 часа и бъбречният клирънс е приблизително 2,3 ml/min. Стационарни нива на азилсартан се достигат за 5 дни и не настъпва кумулиране в плазмата при многократно приложение веднъж дневно.

Линейност/нелинейност

Установена е пропорционалност на дозата за азилсартан при експозиция в дозовия диапазон на азилсартан медоксомил от 20 mg до 320 mg след еднократно или многократно приложение.

Характеристики при специални групи пациенти

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на азилсартан не е проучвана при деца под 18 години.

Популация в старческа възраст

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително между млади пациенти (възрастов диапазон 18-45 години) и пациенти в старческа възраст (възрастов диапазон 65-85 години).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, общата експозиция (AUC) на азилсартан е увеличена +30%, +25% и +95%. Не е наблюдавано повишаване на експозицията (+5%) при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които са на диализа. Въпреки това няма клиничен опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2). Хемодиализата не елиминира азилсартан от системното кръвообращение.

Чернодробно увреждане

Приложението на Edarbi до 5 дни при пациенти с леко (Child-Pugh A) или умерено (Child-Pugh B) чернодробно увреждане води до леко увеличаване на експозицията на азилсартан (AUC увеличена с 1,3 до 1,6 пъти, вж. точка 4.2). Edarbi не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Пол

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително при мъже и жени. Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от пола.

Раса

Фармакокинетиката на азилсартан не се различава значително между популациите на чернокожите и белите. Не е необходимо коригиране на дозата в зависимост от расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност, азилсартан медоксомил и М-II, главният метаболит при хора, са изследвани за токсичност при многократно прилагане, репродуктивна токсичност, мутагенност и карциногенност.

При изпитванията за токсичност при многократно прилагане, дози, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, са причинили намаляване на параметрите на червените кръвни клетки, промени в бъбрека и бъбречната хемодинамика, както и повишаване на серумния калий при нормотензивни животни. Тези ефекти, които са били предотвратени с перорални соливи добавки, нямат клинично значение при лечението на хипертония.

При плъхове и кучета е наблюдавано повишаване на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на бъбречните юктаглюмерулни клетки. Тези промени, които са също ефект на класа на ACE инхибиторите и на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, не изглежда да имат клинично значение.

Азилсартан и М-II преминават плацентарната бариера и се откриват във фетусите на бременни плъхове. Също така се екскретират в млякото на лактиращи плъхове. При проучвания за репродуктивна токсичност не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при мъжки и женски животни. Няма доказателства за тератогенен ефект, но проучвания при животни са показали известен рисков потенциал за постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло, слабо забавяне във физическото развитие (забавено прорязване на резците, отделяне на ушната мида, отваряне на очите), и по-висока смъртност.

Азилсартан и М-II не показват данни за мутагенност и съответна кластогенна активност при *in vitro* проучвания и няма данни за карциногенност при плъхове и мишки.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Фумарова киселина (Е 297)
Натриев хидроксид
Хидроксипропилцелулоза (Е 463)
Кроскармелоза натрий
Целулоза, микрокристална (Е 460)
Магнезиев стеарат (Е 572)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Картонени кутии, съдържащи алуминиеви блистери с включен сушител.

Видове опаковки:

Един блистер съдържа или 14 , или 15 таблетки.

14, 28, 30, 56, 90 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/734/016 14 таблетки
EU/1/11/734/009 28 таблетки
EU/1/11/734/017 30 таблетки
EU/1/11/734/010 56 таблетки
EU/1/11/734/018 90 таблетки
EU/1/11/734/011 98 таблетки

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

7 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска;
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска);
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.
- **УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 20 mg таблетки
азилсартан медоксомил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 20 mg азилсартан медоксомил (като калий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych
London, WC2B 4AE
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/734/001 14 таблетки
EU/1/11/734/002 28 таблетки
EU/1/11/734/012 30 таблетки
EU/1/11/734/003 56 таблетки
EU/1/11/734/013 90 таблетки
EU/1/11/734/004 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Edarbi 20 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 20 mg таблетки
азилсартан медоксомил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Edarbi 40 mg таблетки
азилсартан медоксомил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 40 mg азилсартан медоксомил (като калий)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych
London, WC2B 4AE
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/734/005 14 таблетки
EU/1/11/734/006 28 таблетки
EU/1/11/734/014 30 таблетки
EU/1/11/734/007 56 таблетки
EU/1/11/734/015 90 таблетки
EU/1/11/734/008 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Edarbi 40 mg

МИНИМУМ ДАННИ КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 40 mg таблетки
азилсартан медоксомил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 80 mg таблетки
азилсартан медоксомил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка таблетка съдържа 80 mg азилсартан медоксомил (като калий).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 таблетки
28 таблетки
30 таблетки
56 таблетки
90 таблетки
98 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych
London, WC2B 4AE
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/734/016 14 таблетки
EU/1/11/734/009 28 таблетки
EU/1/11/734/017 30 таблетки
EU/1/11/734/010 56 таблетки
EU/1/11/734/018 90 таблетки
EU/1/11/734/011 98 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Edarbi 80 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Edarbi 80 mg таблетки
азилсартан медоксомил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Лого

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

EDARBI 20 MG ТАБЛЕТКИ

EDARBI 40 MG ТАБЛЕТКИ

EDARBI 80 MG ТАБЛЕТКИ

азилсартан медоксомил (azilsartan medoxomil)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Edarbi и за какво се използва
2. Преди да приемете Edarbi
3. Как да приемате Edarbi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Edarbi
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА EDARBI И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Edarbi съдържа активно вещество наречено азилсартан медоксомил и принадлежи към клас лекарства, наречени ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРАs). Ангиотензин II е вещество, което се образува естествено в организма и което причинява свиване на кръвоносните съдове като по този начин повишава кръвното налягане. Edarbi блокира този ефект, което води до отпускане на кръвоносните съдове и това спомага за понижаване на кръвното налягане.

Това лекарство се използва за лечение на високо кръвно налягане (есенциална хипертония) при възрастни пациенти (над 18 години).

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ EDARBI

НЕ приемайте Edarbi

- **ако сте алергични** (свръхчувствителни) към азилсартан медоксомил или към някоя от останалите съставки на Edarbi (вижте точка б).
- **ако сте бременна след третия месец** (По-добре е да избягвате употребата на Edarbi и в ранна бременност – вижте раздела за бременност).

Обърнете специално внимание при употребата на Edarbi

Преди да приемете или докато приемате Edarbi, информирайте Вашия лекар ако:

- имате проблеми с бъбреците
- сте на диализа или сте претърпели скорошна бъбречна трансплантация
- имате тежко чернодробно заболяване
- имате проблеми със сърцето (включително сърдечна недостатъчност, скорошен сърдечен удар (инфаркт))
- някога сте получавали удар (инсулт)
- имате ниско кръвно налягане или се чувствате замаяни
- повръщате, наскоро сте имали тежко повръщане, или имате диария
- имате повишени нива на калий в кръвта

- имате заболяване на надбъбречната жлеза, наречено първичен хипералдостеронизъм.
- Ви е казано, че имате стеснение на клапите в сърцето (наречено „стеноза на аортната или митралната клапа”), или че дебелината на Вашия сърдечен мускул е увеличена над нормата (наречено “обструктивна хипертрофична кардиомиопатия”).

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Edarbi не се препоръчва в ранна бременност и НЕ трябва да се приема след третия месец от бременността, тъй като може сериозно да увреди Вашето дете, ако се използва в този период (вижте раздел Бременност).

Както при всички други ангиотензин II рецепторни антагонисти, азилсартан може да е по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти.

Деца и юноши

Няма опит с употребата на Edarbi при деца и юноши под 18 години. Затова Edarbi не трябва да се прилага при деца или юноши.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Edarbi може да повлияе действието на някои други лекарства, а някои лекарства може да окажат влияние върху действието на Edarbi.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- Литий (лекарство за психични заболявания)
- Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), като ибупрофен, диклофенак или целекоксиб (лекарства за облекчаване на болка и възпаление)
- Аспирин (ацетилсалицилова киселина), ако приемате повече от 3 g на ден (лекарство за облекчаване на болка и възпаление)
- Лекарства, които повишават концентрацията на калий в кръвта Ви; те включват калиеви добавки, калий-съхраняващи лекарства (някои отводняващи таблетки) или заместители на солта, съдържащи калий
- Хепарин (лекарство за разреждане на кръвта)
- Диуретици (отводняващи таблетки)
- Други лекарства за понижаване на кръвното налягане.

Бременност и кърмене

Бременност

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако мислите, че сте бременна (или може да забременеете). Обикновено Вашият лекар ще Ви посъветва да преустановите приема на Edarbi преди да забременеете или веднага щом разберете, че сте бременна и ще Ви посъветва да приемате друго лекарство вместо Edarbi.

Edarbi не се препоръчва в ранна бременност и НЕ трябва да се приема, ако сте бременна след третия месец, тъй като може сериозно да увреди Вашето бебе, ако се използва след третия месец от бременността.

Кърмене

Информирайте Вашия лекар, ако кърмите или имате намерение да кърмите. Edarbi не се препоръчва на майки, които кърмят и Вашият лекар може да Ви назначи друго лечение, ако искате да кърмите, особено ако Вашето бебе е новородено или е родено преждевременно.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Edarbi да има ефект върху шофирането и работата с машини. Обаче, някои хора могат да се почувстват изморени или замаяни, когато приемат Edarbi и ако това се случи на Вас, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ EDARBI

Винаги приемайте Edarbi точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Важно е да продължавате да приемате Edarbi всеки ден. Edarbi се приема през устата. Приемайте таблетката с много вода. Можете да приемате Edarbi със или без храна.

- Обичайната начална доза е 40 mg веднъж дневно. Вашият лекар може да увеличи тази доза максимално до 80 mg веднъж дневно в зависимост от това как се повлиява Вашето кръвно налягане.
- При много стари пациенти (75 и повече години) лекарят може да препоръча по-ниска начална доза от 20 mg веднъж дневно.
- Ако страдате от леко или умерено чернодробно заболяване, Вашият лекар може да препоръча по-ниска начална доза от 20 mg веднъж дневно.
- При пациенти, които наскоро са загубили течности например поради повръщане или диария, или приемане на отводняващи таблетки, лекарят може да препоръча по-ниска начална доза от 20 mg веднъж дневно.
- Ако страдате от други съпътстващи заболявания, като тежко бъбречно заболяване или сърдечна недостатъчност, Вашият лекар ще вземе решение относно най-подходящата начална доза.

Понижаването на Вашето кръвно налягане ще бъде измеримо в рамките на 2 седмици от началото на лечението, а пълният ефект на дозата Ви ще се наблюдава след 4 седмици.

Ако сте приели повече от необходимата доза Edarbi

Ако приемете прекалено много таблетки, или ако някой друг приеме от Вашето лекарство, свържете се с Вашия лекар незабавно. Възможно е да почувствате слабост или замаяване, ако сте приели повече от необходимото.

Ако сте пропуснали да приемете Edarbi

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Просто вземете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Edarbi

Ако сте спрели приема на Edarbi, кръвното Ви налягане може да се повиши отново. Затова не спирайте да приемате Edarbi, преди първо да се консултирате с Вашия лекар за алтернативно лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Edarbi може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

СПРЕТЕ приема на Edarbi и потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някоя от следните алергични реакции, които възникват рядко (при по-малко от 1 на 1 000 души):

- Затруднения в дишането или преглъщането, или подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото (ангиоедем)
- Сърбеж с надигнати участъци по кожата.

Други възможни нежелани реакции включват:

Чести нежелани реакции, засягащи по-малко от 1 на 10 души:

- Замаяност
- Диария
- Повишена креатин фосфокиназа в кръвта (показател за мускулно увреждане).

Нечести нежелани реакции, засягащи по-малко от 1 на 100 души:

- Ниско кръвно налягане, което може да Ви накара да почувствате слабост или замайване
- Усещане за умора
- Подуване на ръцете, глезените или ходилата (периферен оток)
- Повишен серумен креатинин в кръвта (показател за бъбречната функция)
- Повишена пикочна киселина в кръвта (показател за бъбречната функция).

Редки нежелани реакции, засягащи по-малко от 1 на 1 000 души:

- Промени в кръвните показатели, включително понижени нива на белтък в червените кръвни клетки (хемоглобин).

Когато Edarbi се приема с хлорталидон (отводняваща таблетка), често (при по-малко от 1 на 10 души) се наблюдават повишени нива на определени вещества в кръвта (като креатинин), които са показатели за бъбречната функция. Често се наблюдава и ниско кръвно налягане.

Подуването на ръцете, глезените или ходилата е по-често (при по-малко от 1 на 10 души), когато Edarbi се приема с амлодипин (блокатор на калциевите канали за лечение на хипертония), отколкото когато Edarbi се приема самостоятелно (по-малко от 1 на 100 души). Честотата на това събитие е най-висока, когато амлодипин се приема самостоятелно.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ EDARBI

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте Edarbi след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте Edarbi в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага. Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Edarbi

- **Активното вещество** е азилсартан медоксомил (като калий) от 20 mg, 40 mg или 80 mg
- **Другите съставки** са манитол, фумарова киселина, натриев хидроксид, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, целулоза, микрокристална и магнезиев стеарат.

Как изглежда Edarbi и какво съдържа опаковката

Edarbi са бели кръгли таблетки с вдлъбнато релефно означение “ASL” от едната страна и “20”, “40” или “80” от другата.

Edarbi се предлага в блистери, като всеки блистер или с 14 таблетки или с 15 таблетки е в картонена кутия, съдържаща:

- 14, 28, 30, 56, 90 или 98 таблетки от 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 или 98 таблетки от 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 или 98 таблетки от 80 mg

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Takeda Global R&D Centre (Europe) Ltd, 61 Aldwych, London, WC2B 4AE,
Великобритания

Производител:

Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow
Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Pharmaceuticals Benelux bvba
Tél/Tel: +32 (0) 2 529 5932

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Pharmaceuticals Benelux bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 529 5932

България

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Тел: +44 (0) 203 116 8000

Magyarország

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Česká republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tél/Tel: +44 (0) 203 116 8000

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Danmark

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Tlf: +46 (0) 8 5861 3380

Nederland

Takeda Pharmaceuticals Benelux bvba
Tél/Tel: +32 (0) 529 5932

Deutschland

Takeda Pharma GmbH
Tel: 0800 825 3325

Norge

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Tlf: + 46 (0) 8 5861 3380

Eesti

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 0203 116 8000

Österreich

Takeda Pharma Ges m.b.H
Tel: +43 (1) 524 40 64

Ελλάδα

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

Polska

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

Portugal

Takeda - Farmacêuticos Portugal
Tel: +351 21 464 32 22

France

Laboratoires Takeda
Tél: +33 (0) 1 46 25 16 16

România

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Ireland

Slovenija

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

Ísland

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Sími: +46 (0) 8 5052 1105

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Τηλ: +44 (0) 203 116 8000

Latvija

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Lietuva

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Slovenská republika

Takeda Global R & D Centre (Europe)
Tel: +44 (0) 203 116 8000

Suomi/Finland

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 5052 1105

Sverige

Takeda Pharmaceuticals Nordics AB
Tel: + 46 (0) 8 5861 3380

United Kingdom

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

Дата на последно одобрение на листовката {MM/YYYY}

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>