

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Edarbi 20 mg tablete
Edarbi 40 mg tablete
Edarbi 80 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Edarbi 20 mg tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

Edarbi 40 mg tablete

Jedna tableta sadrži 40 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

Edarbi 80 mg tablete

Jedna tableta sadrži 80 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Edarbi 20 mg tablete

Bijele do gotovo bijele okrugle tablete promjera 6,0 mm, s utisnutim "ASL" na jednoj strani i "20" na drugoj strani.

Edarbi 40 mg tablete

Bijele do gotovo bijele okrugle tablete promjera 7,6 mm, s utisnutim "ASL" na jednoj strani i "40" na drugoj strani.

Edarbi 80 mg tablete

Bijele do gotovo bijele okrugle tablete promjera 9,6 mm, s utisnutim "ASL" na jednoj strani i "80" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Edarbi je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 40 mg jedanput na dan. Doza se može povisiti na najviše 80 mg jedanput na dan u bolesnika čiji se krvni tlak ne može kontrolirati nižom dozom na odgovarajući način.

Gotovo najjači antihipertenzivni učinak postaje vidljiv nakon 2 tjedna, a najjači učinci postižu se nakon 4 tjedna.

Ako se krvni tlak ne može na odgovarajući način kontrolirati samo Edarbijem, dodatno sniženje krvnog tlaka može se postići istovremenom primjenom ovog lijeka s drugim antihipertenzivnim

lijekovima, uključujući diuretike (kao što su klortalidon i hidroklorotiazid) i blokatore kalcijevih kanala (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od 65 ili više godina)

Nije potrebna prilagodba doze Edarbija u početku liječenja starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2), iako se u vrlo starih bolesnika (≥ 75 godina) u kojih može postojati rizik od hipotenzije može razmotriti 20 mg kao početna doza.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti, jer nema iskustva s primjenom Edarbija u tih bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2). Hemodijalizom se azilsartan ne može ukloniti iz sistemske cirkulacije.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Edarbi nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre te se stoga ne preporučuje njegova primjena u te skupine bolesnika (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Budući je iskustvo s primjenom Edarbija u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ograničeno, preporučuje se pažljiv nadzor tih bolesnika, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 5.2).

Smanjen intravaskularni volumen

Bolesnicima u kojih može biti smanjen intravaskularni volumen ili im može nedostajati elektrolita (npr. bolesnici koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika), Edarbi treba početi primjenjivati uz strogi medicinski nadzor, a može se razmotriti i primjena 20 mg kao početne doze (vidjeti dio 4.4).

Populacija crne rase

Nije potrebna prilagodba doze u populacije crne rase, iako su opažena sniženja krvnog tlaka manja nego u drugih populacija (vidjeti dio 5.1). To općenito vrijedi i za druge antagoniste receptora angiotenzina II (AT₁) i inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Posljedično tome, za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika crne rase može biti potrebno postupno povećavati dozu Edarbija i istovremeno davati dodatnu terapiju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Edarbija u djece i adolescenata u dobi od 0 do < 18 godina još nisu ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Edarbi je namijenjen za peroralnu primjenu i može se uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena Edarbija s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aktivirani renin-angiotenzin-aldosteronski sustav (RAAS)

U bolesnika čiji krvožilni tonus i funkcija bubrega ovise pretežno o djelovanju RAAS-a (npr. bolesnici s kongestivnim zatajenjem srca, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili stenozom bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na taj sustav, poput inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE) i antagonista receptora angiotenzina II, povezuje se s akutnom hipotenzijom, azotemijom, oligurijom i, u rijetkim slučajevima, zatajenjem funkcije bubrega. Ne može se isključiti mogućnost da Edarbi ima slične učinke.

Potreban je oprez u preosjetljivih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, kongestivnim zatajenjem srca ili stenozom bubrežne arterije, jer ne postoji iskustvo s primjenom Edarbija u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Preveliko sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Dvostruka blokada RAAS-a

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Presadivanje bubrega

Trenutno nema iskustva s primjenom Edarbija u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Oštećenje funkcije jetre

Edarbi nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre i stoga se njegova primjena ne preporučuje u ove skupine bolesnika (vidjeti dio 4.2 i 5.2).

Hipotenzija u bolesnika sa smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita

Bolesnici s izrazito smanjenim volumenom i/ili nedostatkom elektrolita (npr. bolesnika koji povraćaju, imaju proljev ili uzimaju visoke doze diuretika) u početku liječenja Edarbijem mogu razviti simptomatsku hipotenziju. Prije primjene Edarbija treba korigirati hipovolemiju ili liječenje treba započeti pod strogim medicinskim nadzorom te razmotriti davanje početne doze od 20 mg.

Primarni hiperaldosteronizam

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće imati terapijski dogovor na antihipertenzivne lijekove koji djeluju putem inhibicije RAAS-a. Stoga se ne preporučuje primjena Edarbija u tih bolesnika.

Hiperkalemija

Na temelju iskustva s primjenom drugih lijekova koji utječu na RAAS, istovremena primjena Edarbija s diureticima koji čuvaju kalij, nadomjescima kalija, zamjenskim solima koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (npr. heparin) može dovesti do povećanja kalija u serumu u bolesnika s hipertenzijom (vidjeti dio 4.5). U starijih bolesnika, bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, bolesnika sa šećernom bolešću i/ili bolesnika s istovremeno prisutnim drugim bolestima, povećan je rizik od hiperkalemije, koja može imati smrtni ishod. Kalij treba pratiti prema potrebi.

Aortalna i mitralna stenoza, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Indiciran je poseban oprez u bolesnika koji boluju od aortalne ili mitralne stenoze ili hipertrofične opstruktivne kardiomiopatije.

Trudnoća

Ne smije se započeti s primjenom antagonista receptora angiotenzina II tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju zamijeniti terapiju drugim lijekovima za čiji je sigurnosni profil ustanovljeno da se mogu uzimati tijekom trudnoće. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti te, ako je to prikladno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dio 4.3 i 4.6).

Litij

Kao i za druge antagoniste receptora angiotenzina II, ne preporučuje se kombinacija litija i Edarbija (vidjeti dio 4.5).

Edarbi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi čija se istovremena primjena ne preporučuje

Litij

Tijekom istovremene primjene litija i inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg inhibitora zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracije litija. Sličan učinak može nastati i s antagonistima receptora angiotenzina II. Ta se kombinacija ne preporučuje zbog toga što nema iskustva s istovremenom primjenom azilsartanmedoksomila i litija. Ako se ta kombinacija smatra neophodnom, preporučuje se pažljivo pratiti razine litija u serumu.

Lijekovi čija istovremena primjena zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (> 3 g na dan) i neselektivne NSAIL

Kad se antagonisti receptora angiotenzina II primjenjuju istovremeno s NSAIL (npr. selektivnim COX-2 inhibitorima, acetilsalicilatnom kiselinom (> 3 g na dan) i neselektivnim NSAIL), može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Nadalje, istovremena primjena antagonista receptora angiotenzina II i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od pogoršanja funkcije bubrega i povećanja razine kalija u serumu. Stoga se preporučuje primjerena hidracija i praćenje funkcije bubrega na početku liječenja.

Diuretici koji štete kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij i druge tvari koje mogu povisiti razine kalija

Istovremena primjena diuretika koji štete kalij, nadomjestaka kalija, zamjenskih soli koje sadrže kalij ili drugih lijekova (npr. heparina) može povisiti razine kalija. Kalij u serumu treba pratiti prema potrebi (vidjeti dio 4.4).

Dodatne informacije

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE- inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

U ispitivanjima nisu zabilježene klinički značajne interakcije azilsartanmedoksomila ili azilsartana

kad se davao s amlodipinom, antacidima, klortalidonom, digoksinom, flukonazolom, gliburidom, ketokonazolom, metforminom i varfarinom.

Azilsartanmedoksomil brzo hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana zbog esteraza u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije lijeka (vidjeti dio 5.2). *In vitro* ispitivanja pokazuju da je mala vjerojatnost interakcija na temelju inhibicije esteraza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primjena antagonista receptora angiotenzina II tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4).
Primjena antagonista receptora angiotenzina II kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Nema podataka o primjeni azilsartanmedoksomila u trudnica. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokazi u pogledu rizika teratogenosti nakon izlaganja inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nisu konačni; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku primjene antagonista receptora angiotenzina II, mogu postojati slični rizici za cijelu klasu lijekova. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, potrebno ih je zamijeniti drugim antihipertenzivnim liječenjem s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Kad se dijagnosticira trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i, po potrebi, početi s terapijom alternativnim lijekovima.

Poznato je da izlaganje terapiji antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog ili trećeg tromjesečja ima fetotoksično djelovanje u ljudi (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, zakašnjestu osifikaciju lubanje) i toksično djelovanje na novorođenčad (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko je do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II došlo nakon drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad čije majke uzimaju antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo nadzirati zbog hipotenzije (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da nema dostupnih informacija o primjeni azilsartanmedoksomila tijekom dojenja, ne preporučuje se primjena Edarbija i prednost se daje alternativnim liječenjima s ustanovljenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, osobito kad se doji novorođenče ili nedonošče.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku azilsartanmedoksomila na plodnost u ljudi. Neklinička ispitivanja pokazala su da azilsartan nema vidljivih učinaka na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Azilsartanmedoksomil ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je uzeti u obzir da povremeno mogu nastati omaglica i umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost Edarbija u dozama 20, 40 ili 80 mg ispitana je u kliničkim ispitivanjima u bolesnika koji su bili liječeni do 56 tjedana. U tim su kliničkim ispitivanjima nuspojave povezane s liječenjem Edarbijem bile uglavnom blage do umjerene, uz ukupnu incidenciju sličnu onoj uz placebo. Najčešća nuspojava bila je omaglica. Spol, dob i rasa nisu utjecali na incidenciju nuspojava pri tom liječenju. U jednom placebo kontroliranom ispitivanju nuspojave su prijavljene sličnom učestalošću za Edarbi u dozi od 20 mg, kao i za doze od 40 mg i 80 mg.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave na temelju objedinjenih podataka (za doze od 40 i 80 mg) navedene su niže prema klasifikaciji organskih sustava i preporučenim izrazima. Prikazane su prema učestalosti pomoću sljedeće konvencije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), uključujući izolirane prijave. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Klasa organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica
Krvožilni poremećaji	manje često	hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	često manje često	proljevanje mučnina
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često rijetko	osip, svrbež angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	spazam mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često	umor periferni edemi
Pretrage	često manje često	povišena kreatin fosfokinaza u krvi povišen kreatinin u krvi povišena mokraćna kiselina u krvi / hiperuricemija

Opis odabranih nuspojava

Kad se Edarbi primjenjivao istovremeno s klortalidonom, učestalost povišenja kreatinina u krvi i hipotenzije bila je povećana s manje često na često.

Kad se Edarbi primjenjivao istovremeno s amlodipinom, učestalost perifernih edema bila je povećana s manje često na često, ali bila je niža nego uz sam amlodipin.

Pretrage

Kreatinin u serumu

U randomiziranim, placebo kontroliranim ispitivanjima monoterapije, incidencija povišenja kreatinina u serumu nakon liječenja Edarbijem bila je slična onoj uz placebo. Istovremena primjena Edarbija s diureticima, kao što je klortalidon, rezultirala je većom incidencijom povišenja kreatinina i to je opažanje sukladno onome s drugim antagonistima receptora angiotenzina II i inhibitorima angiotenzin-konvertirajućeg enzima. Povišenja kreatinina u serumu tijekom istovremene primjene Edarbija s diureticima bila su povezana s većim sniženjima krvnog tlaka u nego kod primjene samo jednog od tih lijekova. U mnogim su slučajevima ta povišenja bila prolazna ili neprogresivna dok su se ispitanici nastavljali liječiti. Nakon prekida liječenja, većina povišenja koja se nije povukla tijekom liječenja bila je reverzibilna i razine kreatinina su se u većine ispitanika vratile na početne ili gotovo početne vrijednosti.

Mokraćna kiselina

Opažena su mala prosječna povišenja mokraćne kiseline u serumu uz primjenu Edarbija (10,8 $\mu\text{mol/l}$) u usporedbi s placebom (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobin i hematokrit

Mala sniženja hemoglobina odnosno hematokrita (prosječna sniženja od približno 3 g/l odnosno 1 volumnog postotka) bila su opažena u placebom kontroliranim ispitivanjima monoterapije. Ovaj je učinak bio opažen i s drugim inhibitorima RAAS-a.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Na temelju farmakoloških razmatranja, glavni znakovi predoziranja najvjerojatnije su simptomatska hipotenzija i omaglica. Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika, doze do 320 mg azilsartanmedoksomila bile su primijenjene jedanput na dan tijekom 7 dana i dobro su se podnosile.

Liječenje

Ako nastupi simptomatska hipotenzija, potrebno je uvesti potpuno liječenje i pratiti vitalne znakove.

Azilsartan se ne uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II, čisti, ATK oznaka: C09CA09.

Mehanizam djelovanja

Azilsartanmedoksomil je peroralno djelatna predlijeva koja se brzo konvertira do djelatnog oblika, azilsartana, koji selektivno antagonistički djeluje na učinke angiotenzina II time što blokira njegovo vezanje za receptor AT_1 u raznim tkivima (vidjeti dio 5.2). Angiotenzin II glavni je presor u RAAS-u, s učincima koji uključuju vazokonstrukciju, stimulaciju sinteze i oslobađanje aldosterona, srčanu stimulaciju i bubrežnu reapsorpciju natrija.

Blokada receptora AT_1 inhibira negativnu regulatornu povratnu spregu angiotenzina II na lučenje renina, ali posljedično pojačanje aktivnosti renina u plazmi i povišenje razine cirkulirajućeg angiotenzina II ne mogu nadvladati antihipertenzivni učinak azilsartana.

Esencijalna hipertenzija

U sedam dvostruko slijepih, kontroliranih ispitivanja ukupno je bilo procijenjeno 5941 bolesnika (3672 je dobivalo Edarbi, 801 je dobivalo placebo, a 1468 je dobivalo aktivnu kontrolu). Među bolesnicima je bilo 51% muškaraca, a 26% bolesnika bilo je u dobi od 65 ili više godina (5% \geq 75 godina); 67% bili su bijelci, a 19% crnci.

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja u trajanju od 6 tjedana, Edarbi je bio uspoređen s placebom i aktivnom kontrolom. Sniženja krvnog tlaka u usporedbi s placebom na temelju 24-satnog

prosječnog krvnog tlaka određenog na temelju ambulatornog praćenja krvnog tlaka (ABPM) i kliničkih mjerenja krvnog tlaka na kraju doznog intervala u oba ispitivanja prikazana su u tablici niže. Nadalje, Edarbi u dozi od 80 mg značajno je više snizio krvni tlak nego najviša odobrena doza olmesartanmedoksomila ili valsartana.

	Placebo	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartan 320 mg#
Primarna mjera ishoda: 24-satni prosječni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg)						
Ispitivanje 1						
Promjena od početne vrijednosti	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ispitivanje 2						
Promjena od početne vrijednosti	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ključne sekundarne mjere ishoda: Klinički mjereni sistolički krvni tlak: LS prosječna promjena od početne vrijednosti do 6. tjedna (mm Hg) (LOCF)						
Ispitivanje 1						
Promjena od početne vrijednosti	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ispitivanje 2						
Promjena od početne vrijednosti	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartanmedoksomil, LS = najmanji kvadrati, LOCF = prijenos zadnje mjerene vrijednosti

* Značajna razlika u odnosu na placebo pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

† Značajna razlika u odnosu na aktivnu kontrolu(kontrolu) pri razini značajnosti od 0,05 unutar okvira stupnjevite (engl. step-wise) analize.

Najviša doza postignuta u Ispitivanju 2. Doze su bile forsirano titrirane u 2. tjednu s 20 na 40 mg i sa 40 na 80 mg za Edarbi, sa 20 na 40 mg za olmesartanmedoksomil i sa 160 na 320 mg za valsartan.

U ova dva ispitivanja, klinički važne i najčešće nuspojave uključivale su omaglicu, glavobolju i dislipidemiju. Zabilježena incidencija tih nuspojava uz Edarbi, olmesartanmedoksomil i valsartan iznosila je za omaglicu 3,0%, 3,3% odnosno 1,8%; za glavobolju 4,8%, 5,5% odnosno 7,6%, a za dislipidemiju 3,5%, 2,4% odnosno 1,1%.

U ispitivanjima s aktivnom kontrolom pomoću valsartana ili ramiprila, učinak Edarbija na sniženje krvnog tlaka bio je održan tijekom dugotrajnog liječenja. Edarbi je imao nižu incidenciju kašlja (1,2%) u usporedbi s ramiprilom (8,2%).

Antihipertenzivni učinak azilsartanmedoksomila pokazao se unutar prva 2 tjedna doziranja, s time da je potpuni učinak postigao za 4 tjedna. Učinak azilsartanmedoksomila na sniženje krvnog tlaka održao se tijekom cijelog 24-satnog razdoblja između dvije doze. Omjeri najniže i najviše vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog tlaka korigirani za placebo iznosili su 80% ili više.

Nije bila opažena povratna hipertenzija nakon naglog prekida terapije Edarbijem nakon 6 mjeseci liječenja.

Nisu bile opažene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti Edarbija između starijih i mlađih bolesnika, ali ne može se isključiti veća osjetljivost nekih starijih pojedinaca na učinak sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 4.2). Kao i drugi antagonisti receptora angiotenzina II i inhibitora

angiotenzin-konvertirajućeg enzima, antihipertenzivni učinak bio je slabiji u bolesnika crne rase (obično u populacije s niskim reninom).

Istovremena primjena Edarbija u dozi od 40 ili 80 mg s blokatorima kalcijevih kanala (amlodipinom) ili tiazidnom vrstom diuretika (klortalidonom) dovela je do dodatnog sniženja krvnog tlaka u usporedbi s drugim antihipertenzivom kad se primjenjivao sam. Nuspojave ovisne o dozi uključujući omaglicu, hipotenziju i povišenje kreatinina u serumu bile su češće kod istovremene primjene diuretika nego kad se Edarbi primjenjivao sam, dok je hipokalemija bila rjeđa u usporedbi s primjenom samo diuretika.

Korisni učinci Edarbija na smrtnost i kardiovaskularni poboljšanje te oštećenje ciljnog organa trenutno nisu poznati.

Učinak na srčanu repolarizaciju

Provedeno je temeljito ispitivanje QT/QTc da bi se procijenio mogući učinak azilsartanmedoksomila na produljenje QT/QTc intervala u zdravih ispitanika. Nije bilo dokaza da azilsartanmedoksomil u dozi od 320 mg produljuje QT/QTc interval.

Dodatne informacije

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Edarbi u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s hipertenzijom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon peroralne primjene, azilsartanmedoksomil brzo se hidrolizira do djelatnog oblika azilsartana u gastrointestinalnom traktu i/ili tijekom apsorpcije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, karboksimetilen-butenolidaza uključena je u hidrolizu u crijevima i jetri. Nadalje, esteraze u plazmi uključene su u hidrolizu azilsartanmedoksomila do azilsartana.

Apsorpcija

Približna apsolutna bioraspoloživost azilsartanmedoksomila nakon peroralne primjene određena na temelju razina azilsartana u plazmi iznosi približno 60%. Nakon peroralne primjene azilsartanmedoksomila, vršne koncentracije azilsartana u plazmi (C_{max}) postižu se u roku od 1,5 do 3 sata. Hrana ne utječe na bioraspoloživost azilsartana (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Volumen distribucije azilsartana iznosi približno 16 litara. Azilsartan se u visokom postotku veže za proteine plazme (> 99%), uglavnom serumski albumin. Vežanje za proteine je konstantno pri koncentracijama azilsartana u plazmi puno višima od raspona koji se postiže preporučenim dozama.

Biotransformacija

Azilsartan se metabolizira do dva primarna metabolita. Glavni metabolit u plazmi stvara se *O*-dealkilacijom i naziva se metabolit M-II, dok se sporedni metabolit stvara dekarboksilacijom i naziva se metabolit M-I. Sistemska izloženost glavnom i sporednom metabolitu u ljudi iznosi približno 50%, odnosno manje od 1% izloženosti azilsartanu. M-I i M-II ne pridonose farmakološkom djelovanju azilsartanmedoksomila. Glavni enzim odgovoran za metabolizam azilsartana je CYP2C9.

Eliminacija

Nakon peroralne doze azilsartanmedoksomila označenog izotopom ^{14}C , približno se 55% radioaktivnosti otkrije u stolici, a približno 42% u mokraći, s time da se 15% doze izluči u mokraći kao azilsartan. Poluvijek eliminacije azilsartana iznosi približno 11 sati, a bubrežni klirens približno 2,3 ml/min. Koncentracije azilsartana u stanju dinamičke ravnoteže postižu se u roku od 5 dana, a kod ponovljenog doziranja jedanput na dan ne dolazi do nakupljanja u plazmi.

Linearnost/nelinearnost

Za azilsartan ustanovljena je izloženost proporcionalna dozi u rasponu doza azilsartanmedoksomila od 20 mg do 320 mg nakon jednokratne ili višekratne primjene.

Značajke u posebnim skupinama bolesnika

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika azilsartana nije ispitana u djece u dobi manjoj od 18 godina.

Starije osobe

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između mlađih (u dobi od 18 do 45 godina) i starijih (u dobi od 65 do 85 godina) bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega, ukupna izloženost azilsartanu (AUC) bila je povećana za +30%, +25% odnosno +95%. Nije opaženo povećanje (+5%) u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji su bili na dijalizi. Međutim, ne postoji kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2). Azilsartan se hemodijalizom ne može ukloniti iz sistemskog krvotoka.

Oštećenje funkcije jetre

Primjena Edarbija u trajanju do 5 dana u ispitanika s blagim (Child-Pugh A) ili umjerenim (Child-Pugh B) oštećenjem funkcije jetre dovela je do blagog povećanja izloženosti azilsartanu (AUC povećan za 1,3 do 1,6 puta, vidjeti dio 4.2). Edarbi nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Spol

Farmakokinetika azilsartana ne razlikuje se značajno između muškaraca i žena. Nije potrebna prilagodba doze na temelju spola.

Rasa

Crnačka i bjelačka populacija ne razlikuju se značajno po farmakokinetici azilsartana. Nije potrebna prilagodba doze na temelju rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim ispitivanjima sigurnosti bila je ispitana toksičnost ponovljene doze, reproduktivna toksičnost, mutagenost i kancerogenost azilsartanamedoksomila i M-II, glavnog metabolita u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze, doze koje su izazvale izloženost usporedivu s izloženošću pri kliničkim terapijskim dozama uzrokovale su smanjenje parametara crvenih krvnih stanica i promjene u bubrezima i hemodinamici bubrega, kao i povećanje kalija u serumu u normotenzivnih životinja. Ovi učinci, koji su bili spriječeni peroralnom nadoknadom elektrolita, nemaju kliničko značenje u liječenju hipertenzije.

U štakora i pasa opažene su povećana aktivnost renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstraglomerularnih stanica u bubrezima. Ove promjene, koji su također učinak tipičan za cijelu klasu inhibitora angiotenzin-konvertirajućeg enzima i drugih antagonista receptora angiotenzina II, čini se da nemaju nikakvo kliničko značenje.

Azilsartan i M-II prolaze kroz posteljicu i pronađeni su u fetusima skotnih ženki štakora, te su bili izlučeni u mlijeko ženki štakora za vrijeme laktacije. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti nije bilo učinaka na plodnost u mužjaka ili ženki. Nema dokaza da postoje teratogeni učinci, ali ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji mogući rizik za postnatalni razvoj potomstva, kao što je niža tjelesna težina, blago usporen fizički razvoj (kasnije izbijanje sjekutića, odvajanje uški, otvaranje očiju) i povišena smrtnost.

U *in vitro* ispitivanjima nije bilo dokaza da su azilsartan i M-II mutageni i da imaju važno klastogeno djelovanje te nije bilo dokaza njihove kancerogenosti u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E 421)
fumaratna kiselina (E 297)
natrijev hidroksid
hidroksipropilceluloza (E 463)
umrežena karmelozanatrij
mikrokristalična celuloza (E 460)
magnezijev stearat (E 572)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski blisteri

Veličine pakiranja:

14, 28, 56 ili 98 tableta; ili

Aluminijski blisteri s ugrađenim sredstvom za sušenje.

Veličine pakiranja:

14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

EU/1/11/734/026 98 tableta
EU/1/11/734/027 14 tableta
EU/1/11/734/028 28 tableta
EU/1/11/734/029 56 tableta
EU/1/11/734/030 98 tableta

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 7. prosinca 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 14. studenog 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORANNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Edarbi 20 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 20 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Edarbi 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Edarbi 20 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Logo

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Edarbi 40 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tableta
28 tableta
30 tableta
56 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Edarbi 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Edarbi 40 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Logo

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Edarbi 80 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 tablete
28 tableta
30 tableta
56 tableta
90 tableta
98 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A) AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVNJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Edarbi 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC {broj}
SN {broj}
NN {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Edarbi 80 mg tablete
azilsartanmedoksomil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Logo

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Edarbi 20 mg tablete
Edarbi 40 mg tablete
Edarbi 80 mg tablete
azilsartanmedoksomil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Edarbi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Edarbi
3. Kako uzimati Edarbi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Edarbi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Edarbi i za što se koristi

Edarbi sadrži djelatnu tvar po nazivu azilsartanmedoksomil i pripada skupini lijekova koji se zovu antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se prirodno nalazi u tijelu i uzrokuje stezanje krvnih žila te tako povisuje krvni tlak. Edarbi blokira taj učinak tako da se krvne žile opuštaju, što pridonosi sniženju krvnog tlaka.

Ovaj se lijek primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka (esencijalna hipertenzija) u odraslih bolesnika (u dobi iznad 18 godina).

Sniženje krvnog tlaka moći će se izmjeriti unutar 2 tjedna od početka liječenja, a potpuni učinak vaše doze bit će vidljiv za 4 tjedna.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Edarbi

Nemojte uzimati Edarbi ako ste

- **alergični** na azilsartanmedoksomil ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- **trudni više od 3 mjeseca.** (Bolje je izbjegavati ovaj lijek i u ranoj trudnoći – vidjeti dio o trudnoći).
- imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži **aliskiren**.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite Edarbi, posebno

- ako imate tegobe s bubrežima.
- ako ste na dijalizi ili Vam je nedavno presađen bubreg.
- ako imate tešku bolest jetre.
- ako imate tegobe sa srcem (uključujući zatajenje srca, nedavni srčani udar).
- ako ste ikad imali moždani udar.

- ako imate nizak krvni tlak ili osjećate omaglicu ili blagu vrtoglavicu.
- ako povraćate, ako ste nedavno jako povraćali ili imate proljev.
- ako imate povišene razine kalija u krvi (što je vidljivo na krvnim pretragama).
- ako imate bolest nadbubrežnih žlijezda koja se zove primarni hiperaldosteronizam.
- ako su Vam rekli da imate suženje srčanih zalistaka (što se zove “aortalna ili mitralna stenoza”) ili da Vam je debljina srčanog mišića neprirodno povećana (što se zove “opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija”).
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - o ACE inhibitor (primjerice enalapril, lizinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - o aliskiren

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Vidjeti također informacije pod naslovom “Nemojte uzimati Edarbi”

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti). Edarbi se ne preporučuje u ranoj trudnoći, a NE smijete ga uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca, jer može ozbiljno naškoditi djetetu ako se uzima u tom razdoblju (vidjeti dio „Trudnoća i dojenje“). Edarbi može biti manje djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase.

Djeca i adolescenti

Podaci o primjeni Edarbija u djece ili adolescenata u dobi manjoj od 18 godina su ograničeni. Stoga se ovaj lijek ne smije davati djeci ili adolescentima.

Drugi lijekovi i Edarbi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Edarbi može utjecati na način na koji djeluju neki drugi lijekovi, kao što i neki lijekovi mogu imati učinak na Edarbi.

Osobito obavijestite liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- litij (lijek za tegobe s mentalnim zdravljem)
- nesteroidne protuupalne lijekove, kao što su ibuprofen, diklofenak ili celekoksib (lijekovi za ublažavanje bolova i upale)
- acetilsalicilatna kiselina, ako uzimate više od 3 g na dan (lijek za ublažavanje bola i upale)
- lijekove koji povećavaju količinu kalija u krvi, a uključuju nadomjeske kalija, lijekove koji štede kalij (određene ‘tablete za mokrenje’) ili zamjenske soli koje sadrže kalij
- heparin (lijek za razrjeđivanje krvi)
- diuretike (tablete za mokrenje)
- aliskiren ili druge lijekove za sniženje krvnog tlaka (inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima ili antagonist receptora angiotenzina II, poput enalapрила, lizinopрила, ramipрила ili valsartana, telmisartana, irbesartana).

Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (vidjeti također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati Edarbi” i “Upozorenja i mjere opreza”)

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti liječnika ako mislite da ste trudni (ili biste mogli zatrudnjeti). Liječnik će Vam obično savjetovati da prestanete uzimati ovaj lijek prije nego zatrudnite ili čim saznate da ste trudni i reći će Vam da uzmete drugi lijek umjesto Edarbija.

Edarbi se ne preporučuje u ranoj trudnoći, a NE smijete ga uzimati ako ste trudni više od 3 mjeseca,

jer može prouzročiti ozbiljna oštećenja djeteta ako se uzima nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Edarbi se ne preporučuje majkama koje doje. Ako želite dojiti, liječnik Vam može odabrati drugu terapiju, osobito ako je Vaše dijete novorođenče ili je prerano rođeno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Edarbi najvjerojatnije neće utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neke osobe mogu osjećati umor ili omaglicu dok uzimaju ovaj lijek. Ako Vam se to dogodi, nemojte upravljati vozilima, koristiti se alatima niti raditi sa strojevima.

Edarbi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Edarbi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Važno je da neprekidno uzimate Edarbi svaki dan u isto vrijeme. Edarbi se uzima kroz usta. Progutajte tabletu s puno vode.

Ovaj lijek možete uzimati s hranom ili bez nje.

- Uobičajena početna doza je 40 mg jedanput na dan. Liječnik Vam može povisiti dozu na najviše 80 mg jedanput na dan, ovisno o odgovoru krvnog tlaka.
- Bolesnicima, kao što su vrlo stari bolesnici (u dobi od 75 ili više godina), liječnik može preporučiti nižu početnu dozu od 20 mg jedanput na dan.
- Ako bolujete od blage do umjerene bolesti jetre, liječnik Vam može preporučiti nižu početnu dozu od 20 mg jedanput na dan.
- Bolesnicima koji su nedavno izgubili dio tjelesne tekućine, npr. zbog povraćanja ili proljeva ili uzimanja tableta za mokrenje, liječnik može preporučiti nižu početnu dozu od 20 mg jedanput na dan.
- Ako istovremeno bolujete od drugih bolesti, poput teške bolesti bubrega ili zatajenja srca, liječnik će odlučiti koja je najpogodnija početna doza za Vas.

Ako uzmete više Edarbija nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta ili ako je netko drugi uzео Vaše tablete, odmah se obratite liječniku. Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, možete osjetiti nesvjesticu ili omaglicu.

Ako ste zaboravili uzeti Edarbi

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Samo uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Edarbi

Ako prestanete uzimati Edarbi, krvni tlak Vam se može ponovno povisiti. Stoga nemojte prestati uzimati Edarbi a da prethodno niste razgovarali s liječnikom o drugim mogućnostima liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku

4. Moguće nuspojave

Kao i drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Edarbi i odmah zatražite liječničku pomoć pri pojavi bilo koje od sljedećih alergijskih reakcija koje se rijetko javljaju (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- poteškoće s disanjem ili gutanjem, ili oticanje lica, usana, jezika i/ili grla (angioedem)
- svrbež kože s uzdignućima na koži

Ostale moguće nuspojave uključuju:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- omaglica
- proljev
- povišena kreatin fosfokinaza u krvi (pokazatelj oštećenja mišića).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- nizak krvni tlak, zbog čega možete osjećati sklonost nesvjestici ili omaglicu
- osjećaj umora
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala (periferni edemi)
- osip i svrbež kože
- mučnina
- grčevi mišića
- povišen serumski kreatinin u krvi (pokazatelj funkcije bubrega)
- povišena mokraćna kiselina u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

- promjere rezultata krvnih pretraga uključujući snižene razine jednog proteina u crvenim krvnim stanicama (hemoglobina).

Kad se Edarbi uzima s klortalidonom (tableta za mokrenje), često (u manje od 1 na 10 korisnika) se opažaju više razine određenih biokemijskih tvari u krvi (kao što je kreatinin), koje su pokazatelji funkcije bubrega, a i nizak krvni tlak česti je nalaz.

Oticanje šaka, gležnjeva ili stopala češće je (u manje od 1 na 10 korisnika) kad se Edarbi uzima s amlodipinom (blokator kalcijevih kanala za liječenje hipertenzije) nego kad se Edarbi uzima sam (manje od 1 na 100 korisnika). Učestalost ovog učinka najveća je kad se amlodipin uzima sam.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V*](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Edarbi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvajte Edarbi u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Edarbi sadrži

- **Djelatna tvar** je azilsartanmedoksomil (u obliku kalijeve soli)
Edarbi 20 mg: svaka tableta sadrži 20 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli)
Edarbi 40 mg: svaka tableta sadrži 40 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli)
Edarbi 80 mg: svaka tableta sadrži 80 mg azilsartanmedoksomila (u obliku kalijeve soli)
- **Drugi sastojci** su manitol, fumaratna kiselina, natrijev hidroksid, hidroksipropilceluloza, umrežena karmelozanatrij, mikrokristalična celuloza i magnezijev stearat.

Kako Edarbi izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete su bijele i okrugle s utisnutom oznakom "ASL" na jednoj strani i "20", "40" ili "80" na drugoj.

Edarbi je pakiran u blister pakiranjima sa 14 tableta ili 15 tableta unutar kutija koje sadrže 14, 28, 56 ili 98 tableta i u blisterima s ugrađenim sredstvom za sušenje sa 14 ili 15 tableta unutar kutija koje sadrže 14, 28, 30, 56, 90 ili 90 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet lijeka i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Danska

Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda UAB

Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o

Tel: +420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

Takeda GmbH

Tel: +49 (0) 800 825 3325

medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland bv

Tel: +31 20 203 5492

medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80 09 111 120

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Norge

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

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>