PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Edarbi 20 mg tablety
Edarbi 40 mg tablety
Edarbi 80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Edarbi 20 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 20 mg azilsartan-medoxomilu (ve formě draselné soli azilsartan-medoxomilu).

Edarbi 40 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 40 mg azilsartan-medoxomilu (ve formě draselné soli azilsartan-medoxomilu).

Edarbi 80 mg tablety
Jedna tableta obsahuje 80 mg azilsartan-medoxomilu (ve formě draselné soli azilsartan-medoxomilu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Edarbi 20 mg tablety
Bílé až téměř bílé kulaté tablety o průměru 6,0 mm s vyraženým „ASL“ na jedné straně a „20“ na druhé straně.

Edarbi 40 mg tablety
Bílé až téměř bílé kulaté tablety o průměru 7,6 mm s vyraženým „ASL“ na jedné straně a „40“ na druhé straně.

Edarbi 80 mg tablety
Bílé až téměř bílé kulaté tablety o průměru 9,6 mm s vyraženým „ASL“ na jedné straně a „80“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Edarbi je indikován k léčbě esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka u dospělých je 40 mg jednou denně. U pacientů, u nichž tato dávka krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dávkování zvýšit až na maximální dávku 80 mg jednou denně.

Téměř maximální účinek léčiva na krevní tlak je zřejmý po 2 týdnech, maximálního účinku se dosahuje po 4 týdnech.

Pokud samostatně podávaný léčivý přípravek Edarbi krevní tlak dostatečně nesnižuje, je možno dosáhnout dalšího poklesu krevního tlaku současným podáváním dalších antihypertenzních léčivých přípravků, včetně diuretik (například chlortalidonu nebo hydrochlorthiazidu) a blokátorů vápníkových kanálů (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Zvláštní populace

Starší osoby (od 65 let výše)
Počáteční dávku přípravku Edarbi není třeba u starších pacientů upravovat (viz bod 5.2); přesto u pacientů vysokého věku (≥ 75 let), u nichž hrozí nebezpečí hypotenze, lze zvážit počáteční dávku 20 mg.

Porucha funkce ledvin
Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou funkce ledvin a v konečném stádiu onemocnění ledvin, protože neexistují žádné zkušenosti s užíváním Edarbi u těchto pacientů (viz body 4.4 a 5.2). Hemodialýzou se azilsartan z tělního oběhu neodstraňuje.

U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávky upravovat.

Porucha funkce jater
U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebylo použití přípravku Edarbi studováno, a proto se u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Protože existují pouze omezené zkušenosti s použitím přípravku Edarbi u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater, doporučuje se pečlivé sledování a jako počáteční dávku je třeba zvážit 20 mg (viz bod 5.2).

Deplece intravaskulárního objemu
U pacientů s možnou deplecí intravaskulárního objemu nebo deplecí solí (například u pacientů, kteří trpí zvracením či průjmy nebo užívají vysoké dávky diuretik), je třeba léčbu přípravkem Edarbi zahájit za pečlivého lékařského dohledu a zvážit počáteční dávku 20 mg (viz bod 4.4).

Černošská populace
U černošské populace není třeba dávku upravovat, i když je u této populace zjišťován nižší pokles krevního tlaku než u nečernošské populace (viz bod 5.1). To platí obecně u všech antagonistů receptorů pro angiotenzin II (AT_1) a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Proto může být u černošských pacientů častěji zapotřebí vzestupná titrace přípravku Edarbi a doprovodná léčba.

Pediatrická populace
Přípravek Edarbi není indikován k použití u dětí nebo dospívajících mladších 18 let. V současnosti dostupné údaje u dětí a dospívajících ve věku 6 < 18 let jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování. Bezpečnost a účinnost přípravku Edarbi u dětí ve věku < 6 let nebyly dosud stanoveny.
Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Edarbi je určen k perorálnímu podání a může se užívat s jídlem nebo bez něj (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Edarbi s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Aktivovaný systém renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
U pacientů, jejichž vaskulární tonus a renální funkce závisí zejména na aktivitě RAAS (například při městnavém srdečním selhání, težké poruše funkce ledvin nebo stenóze renální tepny), bývá léčba přípravky, jež mají na tento systém vliv (jako jsou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) a antagonisté receptorů pro angiotenzin II), provázena akutní hypotenzí, azotémií, oligurií nebo – zřídka – akutním selháním ledvin. V případě přípravku Edarbi nelze možnost podobných účinků vyloučit.

Opatrnost je třeba u pacientů s hypertenzí s těžkou poruchou funkce ledvin, městnavým srdečním selháním nebo stenózou renální tepny, protože neexistují žádné zkušenosti s podáváním přípravku Edarbi u těchto pacientů (viz body 4.2 a 5.2).

Nadměrný pokles krevního tlaku může u pacientů s ischemickou kardiomyopatií nebo ischemickým cerebrovaskulárním onemocněním vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Duální blokáda RAAS
Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Transplantace ledvin
V současnosti nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Edarbi u pacientů, kteří v poslední době podstoupili transplantaci ledvin.

Poucha funkce jater
Přípravek Edarbi nebyl u pacientů s těžkou poruchou funkce jater studován, a proto se jeho podávání u pacientů této skupiny nedoporučuje (viz body 4.2 a 5.2).

Hypotenze u pacientů s deplecí objemu a/ nebo solí
U pacientů s výraznou deplecí objemu a/nebo deplecí solí (například pacienti trpící zvracením či průjmy nebo užívající vysoké dávky diuretik) se může po zahájení léčby přípravkem Edarbi projevit symptomatická hypotenze. Hypovolemii je třeba před podáváním přípravku Edarbi korigovat nebo je třeba léčbu zahájit za pečlivého lékařského dohledu a je třeba zvážit počáteční dávku 20 mg.

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle na léčivé přípravky proti hypertenzi, které působí cestou inhibice RAAS, nereagují. Proto se u těchto pacientů podávání přípravku Edarbi nedoporučuje.

Hyperkalémie
Podle zkušeností s užíváním jiných léčivých přípravků ovlivňujících RAAS může souběžné podávání přípravku Edarbi spolu s kalium šetřícími diuretiky, draslíkovými doplňky, náhradami soli obsahujícími draslík nebo jinými léčivými přípravky, jež mohou zvyšovat hladinu draslíku (např. heparinem), zvyšovat u pacientů s hypertenzí hladinu draslíku v séru (viz bod 4.5). U starších pacientů, pacientů s ledvinovou nedostatečností, diabetických pacientů a/nebo u pacientů s jinými doprovodnými onemocněními je riziko hyperkalémie zvýšené a může být až fatální. Podle situace je třeba hladinu draslíku sledovat.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstruktivní hypertrofická kardiomyopatie
U pacientů trpících stenózou aortální nebo mitrální chlopně či hypertrofickou obstruktivní kardiomyopatií (HOCM) je indikována zvláštní opatrnost.

Intestinální angioedém
U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba azilsartan-medoxomilem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Těhotenství
Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být zahájena během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Lithium
Podobně jako v případě dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II se kombinace přípravku Edarbi s lithiem nedoporučuje (viz bod 4.5).

Edarbi obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné podávání se nedoporučuje

Lithium
Při současném užívání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a lithia byl pozorován reverzibilní nárůst koncentrace lithia v séru a toxicity. Podobný účinek se může projevit v případě antagonistů receptorů pro angiotenzin II. Jelikož se společným podáváním azilsartan-medoxomilu a lithia nejsou zkušenosti, tato kombinace se nedoporučuje. Pokud se tato kombinace jeví jako nezbytná, doporučuje se pečlivě sledovat hladinu lithia v séru.

Při souběžném podávání je třeba opatrnosti

Nesteroidní antiflogistika (NSAID), včetně selektivních COX-2 inhibitorů, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den a neselektivních NSAID
Při současném podávání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID (selektivních inhibitorů COX-2, kyseliny acetylsalicylové v množství větším než 3 g/den nebo neselektivních NSAID) může dojít k zeslabení antihypertenzního účinku. Dále může souběžné podávání antagonistů receptorů pro angiotenzin II a NSAID vést ke zvýšenému riziku zhoršení funkce ledvin a zvýšení hladiny draslíku v séru. Proto se na počátku léčby doporučuje odpovídající hydratace a sledování funkce ledvin.

Kalium šetřící diuretika, draslíkové doplňky, náhrady soli obsahující draslík a další látky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku
Současné podávání kalium šetřících diuretik, draslíkových doplňků, náhrad soli obsahujících draslík nebo dalších léčivých přípravků (např. heparinu) se může zvyšovat koncentrace draslíku. Proto je třeba podle situace hladinu draslíku v séru sledovat (viz bod 4.4).

Další informace

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Ve studiích, kdy byl azilsartan-medoxomil nebo azilsartan podáván současně s amlodipinem, antacidy, chlortalidonem, digoxinem, flukonazolem, glyburidem, ketokonazolem, metforminem a warfarinem, nebyly zjištěny žádné klinicky významné interakce. Po podání společně se směsí substrátů cytochromu P450 (CYP) nebyly pozorovány žádné klinicky významné interakce s kofeinem (CYP1A2), tolbutamidem (CYP2C9), dextromethorfanem (CYP2D6) nebo midazolamem (CYP3A4).

Azilsartan-medoxomil je v gastrointestinálním traktu a/nebo během lékové absorbce rychle hydrolyzován esterázami na aktivní složku azilsartan (viz bod 5.2). *In vitro* studie ukazují, že interakce založené na inhibici esteráz jsou nepravděpodobné.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Žádné údaje o podávání azilsartan-medoxomilu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu během prvního trimestru těhotenství nebyly průkazné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčivých přípravků může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky

plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je prokázáno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení
Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání azilsartan-medoxomilu během kojení, Edarbi se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita
O účinku azilsartan-medoxomilu na fertilitu u člověka nejsou dostupné žádné údaje. Podle neklinických studií nemá azilsartan u potkana na samčí ani samičí fertilitu vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Azilsartan-medoxomil nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přesto je třeba mít na paměti, že se může příležitostně objevit závrať nebo únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
V klinických studiích zahrnujících dospělé pacienty léčené po dobu do 56 týdnů byla hodnocena bezpečnost přípravku Edarbi v dávkách 20, 40 nebo 80 mg. V těchto klinických studiích byly nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Edarbi většinou mírné až středně těžké, s celkovou incidencí podobnou jako u placeba. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla závrať. Výskyt nežádoucích účinků této léčby nebyl ovlivněn pohlavím, věkem ani rasou. V jedné placebem kontrolované studii byla četnost nežádoucích účinků v případech, kdy byl přípravek Edarbi podáván v dávce 20 mg, podobná jako v případech, kdy dávka činila 40 a 80 mg.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Nežádoucí účinky podle souhrnných údajů (dávky 40 a 80 mg) jsou podle tříd orgánových systémů a preferovaných názvů uvedeny níže.
Pro četnost byla použita tato konvence: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Nežádoucí účinky přípravku z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh		
Třída systémových orgánů	**Četnost**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy nervového systému	časté	závrať

Nežádoucí účinky přípravku z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh		
Třída systémových orgánů	**Četnost**	**Nežádoucí účinek**
Cévní poruchy	méně časté	hypotenze
Gastrointestinální poruchy	časté méně časté	průjem nauzea
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté vzácné	vyrážka, svědění angioedém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	není známo méně časté	artralgie křeče svalů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	méně časté	únava periferní edém
Vyšetření	časté méně časté	zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi zvýšená hladina kreatininu v krvi zvýšená hladina kyseliny močové v krvi/hyperurikémie

Popis vybraných nežádoucích účinků
Když byl přípravek Edarbi podáván společně s chlortalidonem, vzrostla četnost zvýšené hladiny kreatininu v krvi a hypotenze z méně časté na častou.

Když byl přípravek Edarbi podáván společně s amlodipinem, vzrostla četnost periferního edému z méně časté na častou, byla však nižší než v případě samotného amlodipinu.

Po užití antagonistů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny případy intestinálního angioedému (viz bod 4.4).

Vyšetření

Hladina kreatininu v séru
V randomizovaných placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byla četnost zvýšené hladiny kreatininu v séru po podávání přípravku Edarbi podobná jako po podávání placeba. Pokud byla společně s přípravkem Edarbi podávána diuretika, jako je chlortalidon, byla četnost zvýšené hladiny kreatininu vyšší, podobně jako je tomu i u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu. Zvýšení kreatininu v séru během současného podávání přípravku Edarbi spolu s diuretiky bylo spojeno s větším snížením krevního tlaku v porovnání s případy, kdy byl podán jenom jeden léčivý přípravek. V řadě případů bylo toto zvýšení při pokračující léčbě přechodné nebo neprogresivní. Když byl lék vysazen, byla většina těchto zvýšení – pokud se již neupravila během léčby – reverzibilních; u většiny pacientů se hladina kreatininu vrátila na výchozí úroveň nebo se jí velmi přiblížila.

Kyselina močová
Malé průměrné zvýšení kyseliny močové v séru bylo pozorováno ve skupině s přípravkem Edarbi (10,8 µmol/l) ve srovnání s placebem (4,3 µmol/l).

Hemoglobin a hematokrit
V placebem kontrolovaných studiích s monoterapií byl zjištěn mírný pokles hemoglobinu a hematokritu (v průměru o 3 g/l a 1 obj %). Tento účinek byl zjištěn i u dalších inhibitorů RAAS.

Pediatrická populace
Byla provedena klinická studie bezpečnosti a účinnosti přípravku Edarbi u dětí a dospívajících ve věku6 < 18 let (viz bod 5.1*)*. Celkový bezpečnostní profil přípravku Edarbi u pediatrické populace byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Symptomy
Z farmakologických úvah vyplývá, že hlavním projevem předávkování bude nejspíše symptomatická hypotenze a závrať. V rámci kontrolovaných klinických studií byl azilsartan-medoxomil podáván zdravým dospělým osobám v dávkách až 320 mg jednou denně po dobu 7 dní a byl dobře snášen.

Léčba
Pokud nastane symptomatická hypotenze, je třeba zavést podpůrnou léčbu a monitorovat základní životní funkce.

Azilsartan nelze odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový sytém, antagonisté angiotenzinu II, samotní, ATC kód: C09CA09.

Mechanismus účinku
Azilsartan-medoxomil je perorálně aktivní proléčivo, které se rychle mění v léčivou látku azilsartan, jenž selektivně antagonizuje účinky angiotenzinu II tím, že v řadě tkání blokuje jeho vazbu na AT_1 receptor (viz bod 5.2). Angiotenzin II je hlavní presorickou látkou RAAS, přičemž k jeho účinkům patří vazokonstrikce, stimulace syntézy a uvolňování aldosteronu, srdeční stimulace a renální reabsorpce sodíku.

Blokáda AT_1 receptoru sice inhibuje negativní regulační zpětné působení angiotenzinu II na sekreci reninu, ovšem výsledný nárůst aktivity reninu v plazmě a cirkulujících hladin angiotenzinu II není natolik vysoký, aby překonával antihypertenzní účinek azilsartanu.

Esenciální hypertenze
V rámci sedmi dvojitě zaslepených kontrolovaných studií bylo hodnoceno celkem 5 941 dospělých pacientů, z nichž 3 672 pacientům byl podáván přípravek Edarbi, 801 pacientům bylo podáváno placebo a 1 468 pacientům byl podáván aktivní komparátor. Z celkového počtu pacientů bylo 51 % mužů a 26 %

pacientů bylo ve věku 65 let nebo vyšším (5 % ≥ 75 let); 67 % pacientů bylo z bělošské a 19 % z černošské populace.

Ve dvou 6týdenních randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích byl přípravek Edarbi porovnáván s placebem a aktivními komparátory. Snížení krevního tlaku v porovnání s placebem založené na 24hodinové průměrné hodnotě krevního tlaku pomocí ambulantního sledování krevního tlaku (ABPM) a klinického měření jsou uvedené pro obě studie v tabulce níže. Dále vyvolával přípravek Edarbi 80 mg významně větší pokles SBP než nejvyšší povolené dávky olmesartan-medoxomilu a valsartanu.

	Placebo	**Edarbi 20 mg**	**Edarbi 40 mg#**	**Edarbi 80 mg#**	**OLM-M 40 mg#**	**Valsartan 320 mg#**
Primární cílový parametr: 24hodinový průměrný SBP: průměrná (LS) změna (mmHg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Klíčový sekundární cílový parametr: Klinický SBP: průměrná (LS) změna (mmHg) od výchozího stavu (baseline, BL) do 6. týdne (metoda LOCF)						
Studie č. 1						
Změna oproti BL	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Studie č. 2						
Změna oproti BL	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartan-medoxomil, LS = least squares (metoda nejmenších čtverců), LOCF = metoda Last Observation Carried Forward (LOCF) pro nahrazení chybějících pozorování

* Významný rozdíl oproti placebu na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

† Významný rozdíl oproti komparátoru/ům na úrovni 0,05 v rámci postupné analýzy

Maximální dávka použitá ve studii č. 2. Dávky byly zvýšeny titrací (force-titrated) ve 2. týdnu z 20 mg na 40 mg a ze 40 mg na 80 mg u přípravku Edarbi, z 20 na 40 mg u olmesartan-medoxomilu, a ze 160 na 320 mg u valsartanu.

V obou studiích patřily mezi klinicky důležité a nejčastější nežádoucí účinky závrať, bolest hlavy a dyslipidémie. U přípravku Edarbi, olmesartan-medoxomilu a valsartanu byla pozorována závrať s četností 3,0 %, 3,3 % a 1,8 %, bolest hlavy s četností 4,8 %, 5,5 % a 7,6 %, a dyslipidémie s četností 3,5 %, 2,4 % a 1,1 %.

Ve studiích s aktivním komparátorem, a to buď s valsartanem nebo ramiprilem, byl antihypertenzivní účinek u přípravku Edarbi během dlouhotrvající léčby zachován. U přípravku Edarbi byla nižší incidence kašle (1,2 %) v porovnání s ramiprilem (8,2 %).

Antihypertenzní účinek azilsartan-medoxomilu se projevil během prvních dvou týdnů podávání, přičemž plného účinku bylo dosaženo do 4 týdnů. Pokles krevního tlaku se také udržel během 24hodinového intervalu dávkování. Placebem korigovaný poměr SBP a DBP (od nejnižších po nejvyšší hodnoty) byl přibližně 80 % nebo vyšší.

Rebound hypertenze nebyl po náhlém vysazení přípravku Edarbi po šestiměsíční léčbě pozorován.

Mezi staršími a mladšími pacienty nebyly zjištěny žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti přípravku, u některých starších osob však nelze vyloučit větší citlivost vůči účinku snižování krevního

tlaku (viz bod 4.2). Podobně jako u dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II a inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu byl antihypertenzní účinek u černošských pacientů nižší (obvykle populace s nízkou hladinou reninu).

Souběžné podávání přípravku Edarbi 40 a 80 mg s blokátorem vápníkového kanálu (amlodipinem) nebo s diuretikem thiazidového typu (chlortalidonem) vedlo k většímu poklesu krevního tlaku, než když bylo další antihypertenzivum podáváno samotné. V případě, že bylo souběžně s přípravkem Edarbi podáváno diuretikum, objevily se více časté, na dávce závislé nežádoucí účinky, jako jsou závrať, hypotenze a zvýšený kreatinin v séru ve srovnání se samostatně podávaným přípravkem Edarbi, zatímco hypokalémie byla méně častá než v případě samotného diuretika.

Příznivý vliv přípravku Edarbi na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu a poškození cílového orgánu není v současnosti známý.

Vliv na srdeční repolarizaci
Byla provedena důkladná QT/QTc studie s cílem posoudit schopnost azilsartan-medoxomilu prodloužit u zdravých osob interval QT/QTc. Při dávce 320 mg azilsartan-medoxomilu nebyl získán žádný doklad toho, že by docházelo k prodloužení tohoto intervalu.

Další informace
Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace
Antihypertenzní účinky azilsartan-medoxomilu byly hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené studii fáze 3 u dětí nebo dospívajících ve věku 6 < 18 let s primární nebo sekundární hypertenzí. Tato studie zahrnovala 6týdenní, dvojitě zaslepenou, randomizovanou léčebnou fázi (DB fáze), po níž následovala 2týdenní, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná fáze vysazení

(WD fáze). V DB fázi byly subjekty randomizovány (1:1:1:1) do následujících skupin: azilsartan-medoxomil 10 mg, 20 mg a 40 mg / 80 mg (na základě tělesné hmotnosti subjektů) nebo losartan. Všichni pacienti začali léčbou 10 mg po dobu 2 týdnů; poté pacienti buď pokračovali s 10 mg, nebo jim byla titrována dávka na 20, 40 nebo 80 mg. Ve WD fázi byly subjekty randomizovány (1:1) k užívání své dříve přidělené aktivní léčby nebo byli převedeni na placebo. Tato studie rovněž zahrnovala 44týdenní nezaslepené prodloužení (OL fáze), v níž všechny subjekty dostávaly azilsartan-medoxomil nebo azilsartan-medoxomil a další antihypertenziva dle potřeby podle algoritmu dávkování titrace na cílový krevní tlak, počínaje 10 mg azilsartan-medoxomilu.

V 6týdenní DB fázi bylo účinku azilsartan-medoxomilu vystaveno 162 subjektů. V 2týdenní WD fázi bylo účinku azilsartan-medoxomilu vystaveno 77 subjektů a 103 subjektů bylo vystaveno placebu. V 44týdení OL fázi bylo 156 subjektů vystaveno účinku samotného azilsartan-medoxomilu a 41 subjektů bylo vystaveno účinku azilsartan-medoxomilu a dalších antihypertenziv.

V 2týdenní vysazovací fázi došlo k nestabilitě krevního tlaku u subjektů randomizovaných do skupiny s placebem, zatímco u subjektů, které nadále pokračovaly v léčbě azilsartan-medoxomilem byla léčba hypertenze stabilní. Rozdíl průměrné změny hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě od 6. do 8. týdne u subjektů léčených azilsartan-medoxomilem oproti placebu byl -5,42 mmHg (95 % IS, -7,29 až -3,55 mmHg; $p < 0,001$). Procento subjektů, které dosáhly cílového krevního tlaku (definován jako < 90. percentil pro věk, pohlaví a výšku), bylo v 8. týdnu (2. týden vysazovacího období) značně vyšší při léčbě azilsartan-medoxomilem v porovnání s placebem. U subjektů, které byly léčeny azilsartan-medoxomilem (všechny dávky byly sloučeny), došlo k statisticky významně větší změně průměrné hodnoty diastolického krevního tlaku v sedě od výchozího stavu do 6. týdne v porovnání se subjekty léčených losartanem. Účinek azilsartan-medoxomilu zůstal v průběhu času během nezaslepené fáze trvalý.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání je azilsartan-medoxomil v trávicím ústrojí a/nebo během absorpce rychle hydrolyzován na léčivou látku azilsartan. Z *in vitro* studií vyplynulo, že karboxymethylenbutenolidása se podílí na hydrolýze ve střevě a v játrech. Kromě toho se na hydrolýze azilsartan-medoxomilu na azilsartan podílejí plazmatické esterázy.

Absorpce
Podle koncentrací azilsartanu v plazmě se absolutní perorální biologická dostupnost azilsartan-medoxomilu odhaduje přibližně na 60 %. Po perorálním podání azilsartan-medoxomilu je maximální koncentrace azilsartanu v plazmě (C_{max}) dosaženo do 1,5-3 hodin. Strava nemá na biologickou dostupnost azilsartanu vliv (viz bod 4.2).

Distribuce
Distribuční objem azilsartanu činí přibližně 16 litrů. Azilsartan se ve vysoké míře (> 99 %) váže na plazmatické proteiny, zejména na sérový albumin. Vazba na proteiny je konstantní při koncentracích azilsartanu v plazmě značně převyšujících rozmezí dosahované s doporučenými dávkami.

Biotransformace
Azilsartan je metabolizován na dva primární metabolity. Hlavní metabolit v plazmě, označovaný jako metabolit M-II, vzniká *O*-dealkylací, kdežto vedlejší metabolit, označovaný jako metabolit M-I, se vytváří dekarboxylací. Systémová expozice hlavnímu a vedlejšímu metabolitu u člověka činila přibližně 50 % a méně než 1 % vzhledem k azilsartanu. Žádný z těchto dvou metabolitů nepřispívá k farmakologické aktivitě azilsartan-medoxomilu. Hlavním enzymem odpovědným za metabolismus azilsartanu je CYP2C9.

Eliminace
Po perorálním podání azilsartan-medoxomilu značeného uhlíkem ^{14}C se přibližně 55 % radioaktivity vyloučilo ve stolici a přibližně 42 % v moči, přičemž 15 % dávky se v moči vyloučilo ve formě azilsartanu. Eliminační poločas azilsartanu je přibližně 11 hodin, renální clearance je přibližně 2,3 ml/min. Ustálených hladin azilsartanu se dosáhne během 5 dní, přičemž opakované užívání jednou denně nemá za následek akumulaci v plazmě.

Linearita/nelinearita
Úměrnost dávky a expozice byla pro azilsartan stanovena v rozmezí dávek azilsartan-medoxomilu od 20 mg do 320 mg po jednodávkovém nebo vícedávkovém podání.

Charakteristika u specifických skupin pacientů

Pediatrická populace
Populační farmakokinetika azilsartanu po perorálních dávkách azilsartan-medoxomilu byla hodnocena u dětí s hypertenzí ve věku 6 < 18 let ve studii s jednorázovou dávkou i ve studiích s více dávkami 10 mg až do maximální dávky 80 mg po dobu 6 týdnů. Obecně byl pozorován proporcionální nárůst maximální koncentrace ($C_{max,ss}$) a expozice (AUC_{ss}) k dávce azilsartanu. Expozice azilsartanu byla závislá na tělesné hmotnosti, obecně byla vyšší a byla pozorována u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≤ 50 kg v porovnání s pacienty s tělesnou hmotností > 50 kg. Expozice azilsartanu byla podobná u dětí a dospělých při použití alometrického škálování.

Starší osoby
Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi mladými (18-45 let) a staršími (65-85 let) pacienty významné rozdíly.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byla celková expozice azilsartanu (AUC – plocha pod křivkou) zvýšena o 30, 25 resp. 95 %. U dialyzovaných pacientů s ledvinovým onemocněním v konečném stádiu nebyl pozorován žádný nárůst (5 %). Klinické zkušenosti s pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu ledvinového onemocnění neexistují (viz bod 4.2). Hemodialýzou se azilsartan ze systémové cirkulace neodstraňuje.

Porucha funkce jater
U osob s mírnou (Child–Pugh A) nebo středně těžkou (Child–Pugh B) poruchou funkce jater vedlo podávání přípravku Edarbi po dobu 5 dní k nepatrnému zvýšení expozice azilsartanu (AUC zvýšeno 1,3 až 1,6 krát - viz bod 4.2). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyl přípravek Edarbi studován.

Pohlaví
Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi pacienty mužského a ženského pohlaví významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

Rasa
Ve farmakokinetice azilsartanu nejsou mezi černošskou a bělošskou populací významné rozdíly. Není tedy třeba dávku podle pohlaví upravovat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V rámci předklinických studií bezpečnosti byl azilsartan-medoxomil a jeho hlavní lidský metabolit M-II zkoumán z hlediska toxicity opakovaných dávek, reprodukční toxicity, mutagenity a kancerogenity.

Při studiu toxicity opakovaných dávek způsobovaly dávky vedoucí k expozici srovnatelné s expozicí odpovídající klinickému terapeutickému rozmezí u normotenzivních zvířat snížené parametry červených krvinek, změny v ledvinách a v renální hemodynamice a zvýšené hladiny draslíku v séru. Tyto účinky, kterým lze zabránit perorální suplementací fyziologického roztoku, nemají při léčbě hypertenze klinický význam.

U potkanů a psů byla zjištěna zvýšená aktivita reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny – rovněž skupinový účinek inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a dalších antagonistů receptorů pro angiotenzin II – zjevně nemají klinický význam.

Azilsartan a M-II procházejí placentou; byly zjištěny v plodech březích potkaních samic a vylučovaly se do mléka kojících samic potkanů. Ve studiích reprodukční toxicity nebyly zjištěny žádné účinky na samčí ani samičí fertilitu. Pokud jde o teratogenní účinky, neexistují o nich žádné doklady, ovšem ze studií na zvířatech vyplývá určité možné nebezpečí pro postnatální vývoj potomstva, jako je nižší tělesná hmotnost, mírné opoždění v tělesném vývoji (pozdější prořezání řezáků, oddělení boltce, otevření očí) a vyšší mortalita.

U azilsartanu ani u metabolitu M-II nebyly ve studiích *in vitro* zjištěny žádné doklady mutagenity ani relevantní klastogenní aktivity; podobně nebyly u potkanů a myší zjištěny žádné známky kancerogenity.

Studie na mladých zvířatech
Studie toxicity po perorálním podávání azilsartan-medoxomilu samotného nebo v kombinaci s M-II u potkanů (starých 2 nebo 3 týdny) v trvání do 3 měsíců ukázaly, že nedospělí potkani mohou být náchylnější k morfologickým změnám v ledvinách a jejich funkci, souvisejícím s angiotensinem při expozici od 2. postnatálního týdne, což odpovídá období růstu a zrání renálního systému. Fáze růstu a zrání renálního systému u člověka trvá přibližně do věku 2 let.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Kyselina fumarová (E 297)
Hydroxid sodný
Hyprolóza (E 463)
Sodná sůl kroskarmelózy
Mikrokrystalická celulóza (E 460)
Magnesium-stearát (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hliníkové blistry
Velikosti balení: 14, 28, 56 nebo 98 tablet.

nebo

Hliníkové blistry s integrovaným vysoušedlem
Velikosti balení: 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko
medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

EU/1/11/734/021 56 tablet
EU/1/11/734/022 98 tablet
EU/1/11/734/023 14 tablet
EU/1/11/734/024 28 tablet
EU/1/11/734/025 56 tablet
EU/1/11/734/026 98 tablet
EU/1/11/734/027 14 tablet
EU/1/11/734/028 28 tablet
EU/1/11/734/029 56 tablet
EU/1/11/734/030 98 tablet

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. prosince 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 14. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

01/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.