



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 40 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß bis cremefarbene runde Tabletten, Durchmesser 7,6 mm, mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und „40“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Edarbi wird zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis ist einmal täglich 40 mg. Die Dosis kann bei Patienten, deren Blutdruck mit der niedrigeren Dosis nicht ausreichend kontrolliert werden kann, auf maximal 80 mg einmal täglich erhöht werden.

Der nahezu maximale blutdrucksenkende Effekt wird innerhalb von 2 Wochen beobachtet, wobei maximale Effekte nach 4 Wochen erreicht werden.

Bei ungenügender Blutdrucksenkung mit Edarbi als Monotherapie kann eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung erzielt werden, wenn Edarbi zusammen mit anderen Antihypertensiva, einschließlich Diuretika (wie Chlortalidon und Hydrochlorothiazid) und Calciumkanalblockern angewendet wird (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine anfängliche Dosisanpassung unter Edarbi erforderlich (siehe Abschnitt 5.2), obwohl eine Anfangsdosis von 20 mg bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre), bei denen ein Hypotonierisiko besteht, erwogen werden kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Nierenfunktionsstörung, da keine Therapieerfahrungen mit Edarbi bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen. Bei Patienten mit leicht bis mäßig

eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Edarbi wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Da nur begrenzte Therapieerfahrungen mit Edarbi bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung vorliegen, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen und eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Intravaskulärer Volumenmangel

Bei Patienten mit möglichem intravaskulärem Volumen- oder Salzverlust (z.B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) sollte die Behandlung mit Edarbi nur unter sorgfältiger medizinischer Überwachung initiiert und eine Anfangsdosis von 20 mg erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Herzinsuffizienz

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, da keine Therapieerfahrungen mit Edarbi bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit schwarzer Hautfarbe

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe ist keine Dosisanpassung erforderlich, obwohl bei dieser Population eine weniger starke blutdrucksenkende Wirkung als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe beobachtet wurde (siehe Abschnitt 5.1). Dies trifft im Allgemeinen auch für andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer zu. Demzufolge könnte eine Auftration von Edarbi und eine Begleittherapie zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger erforderlich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Edarbi bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Edarbi kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Edarbi mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

abhängig ist (z.B. Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenarterienstenose), wurde unter der Behandlung mit Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, wie Angiotensin-konvertierende-Enzymhemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, akute Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder selten akute Niereninsuffizienz beobachtet. Die Möglichkeit ähnlicher Effekte kann für Edarbi nicht ausgeschlossen werden.

Vorsicht ist geboten bei hypertensiven Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, dekompensierter Herzinsuffizienz oder Nierenarterienstenose, da keine Therapieerfahrungen mit Edarbi bei diesen Patienten vorliegen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Ein übermäßiger Blutdruckabfall könnte bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder ischämischer zerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Nierentransplantation

Zur Anwendung von Edarbi bei Patienten, bei denen vor kurzem eine Nierentransplantation vorgenommen wurde, liegen keine Erfahrungen vor.

Leberfunktionsstörung:

Da keine ausreichenden Untersuchungen über die Anwendung von Edarbi bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen, wird die Anwendung in dieser Population nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Hypotonie bei Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust

Bei Patienten mit deutlichem Volumen- und/oder Salzverlust (z.B. durch Erbrechen, Diarrhöe oder Patienten, die Diuretika in hohen Dosen einnehmen) kann zu Beginn der Behandlung mit Edarbi eine symptomatische Hypotonie auftreten. Eine Hypovolämie sollte vor der Verabreichung von Edarbi behandelt oder die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung eingeleitet werden. Eine Anfangsdosis von 20 mg sollte erwogen werden.

Edarbi® 40 mg Tabletten



Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln an, die über eine Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirken. Bei diesen Patienten wird daher die Anwendung von Edarbi nicht empfohlen.

Hyperkaliämie

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, kann die gleichzeitige Gabe von Edarbi mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z. B. Heparin), bei hypertensiven Patienten zu einer Erhöhung des Serum-Kaliumspiegels führen (siehe Abschnitt 4.5). Bei älteren Patienten, Patienten mit Niereninsuffizienz, diabetischen Patienten und/oder Patienten mit anderen Begleiterkrankungen ist das Risiko des Auftretens einer Hyperkaliämie, die tödlich verlaufen kann, erhöht. Eine Kontrolle des Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Patienten, die unter Aorten- oder Mitralklappenstenose oder hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) leiden, ist besondere Vorsicht angezeigt.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.6).

Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird eine Kombination von Lithium und Edarbi nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Lithium

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium und ACE-Hemmern ist ein reversibler Anstieg der Serum-Lithium-Konzentrationen und der Toxizität berichtet worden. Eine ähnliche Wirkung kann unter Angiotensin-II-Antagonisten auftreten. Da Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Azilsartanmedoxomil und Lithium nicht vorliegen, wird diese Kombination nicht empfohlen. Wenn sich die Kombination als erforderlich erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle der Serum-Lithium-Spiegel empfohlen.

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung angezeigt

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs), einschließlich selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAIDs gegeben werden (z. B. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAIDs), kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung von AIIAs und NSAIDs zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher werden eine ausreichende Hydratierung der Patienten und eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Behandlung empfohlen.

Kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Elektrolytsubstitutionen und andere Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können

Die gleichzeitige Gabe von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten bzw. kaliumhaltigen Elektrolytsubstitutionen oder anderen Arzneimitteln (z. B. Heparin) kann den Kaliumspiegel erhöhen. Eine Kontrolle des Serum-Kaliumspiegels sollte, soweit erforderlich, durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Informationen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

In Studien wurden unter Azilsartanmedoxomil oder Azilsartan keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit den folgenden Arzneimitteln beobachtet: Amlodipin, Atazida, Chlortalidon, Digoxin, Fluconazol, Glyburid, Ketoconazol, Metformin und Warfarin.

Azilsartanmedoxomil wird durch Esterasen rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption des Arzneimittels in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolisiert (siehe Abschnitt 5.2). *In vitro* Studien zeigten, dass Wechselwirkungen aufgrund einer Esterasehemmung unwahrscheinlich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Edarbi bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von Angiotensin-Konversionsenzym-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Edarbi in der Stillzeit vorliegen, wird Edarbi nicht empfohlen; eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Es stehen keine Daten über die Auswirkungen von Edarbi auf die menschliche Fertilität zur Verfügung. Nicht-klinische Studien zeigten, dass Azilsartan offenbar keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität von Ratten hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mit Hinsicht auf die pharmakodynamischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Azilsartanmedoxomil vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben sollte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung



mit einem antihypertensiven Arzneimittel mitunter Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Sicherheit von Edarbi wurde in Dosen von 20, 40 bzw. 80 mg in klinischen Studien an Patienten untersucht, die bis zu 56 Wochen behandelt wurden. Die mit der Behandlung mit Edarbi verbundenen Nebenwirkungen waren in diesen Studien meist leicht oder mittelschwer. Die Gesamtinzidenz war mit Placebo vergleichbar. Die häufigste Nebenwirkung war Schwindel. Die Inzidenz der Nebenwirkungen wies keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus einer gepoolten Analyse von Daten (40 und 80 mg Dosierung) werden unten gemäß Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgelistet. Diese werden nach Häufigkeit wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich beschriebener Einzelfälle. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Edarbi 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40 und 80 mg Dosierungen berichtet.

Siehe untenstehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Edarbi und Chlortalidon stieg die Häufigkeit eines erhöhten Kreatininspiegels, und die einer Hypotonie erhöhte sich von gelegentlich auf häufig.

Bei gleichzeitiger Gabe von Edarbi und Amlodipin stieg die Häufigkeit eines peripheren Ödems von gelegentlich auf häufig, war jedoch geringer als bei Amlodipin allein.

Untersuchungen

Serumkreatinin

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhöhung war in randomisierten, placebo-kon-

trollierten Monotherapie-Studien nach der Behandlung mit Edarbi ähnlich wie unter Placebo. Die gleichzeitige Gabe von Edarbi und Diuretika, wie Chlortalidon, führte zu einem häufigeren Auftreten erhöhter Kreatininspiegel. Diese Beobachtung stimmt mit den Erfahrungen mit anderen Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Angiotensin konvertierenden Enzymhemmern überein. Die erhöhten Serum-Kreatininspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Edarbi und Diuretika waren im Vergleich zur Monotherapie mit einer höheren Blutdrucksenkung verbunden. Viele der Serum-Kreatinin-Erhöhlungen waren im Laufe der weiteren Behandlung der Patienten vorübergehend oder nicht-progressiv. Nach Absetzen der Therapie war die Mehrzahl der Erhöhungen, die nicht während der Behandlung zurückgegangen waren, reversibel und der Serum-Kreatinin-Spiegel der meisten Patienten kehrte wieder auf den Baselinewert oder einen Wert nahe Baseline zurück.

Harnsäure

Es wurden unter Edarbi im Mittel geringfügige Erhöhungen der Serum-Harnsäurespiegel beobachtet (10,8 $\mu\text{mol/l}$) verglichen mit Placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hämoglobin und Hämatokrit

Ein geringer Abfall des Hämoglobins und Hämatokrits (mittlerer Abfall von ca. 3 g/l bzw. 1 Volumenprozent) wurde in placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien beobachtet. Dieser Effekt wird auch bei anderen Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, dass eine Überdosierung von Edarbi sich hauptsächlich als symptomatische Hypotonie und als Schwindel manifestiert. In kontrollierten klinischen Studien an gesunden Probanden wurden Dosierungen von bis zu einmal täglich 320 mg Edarbi für 7 Tage verabreicht und gut vertragen.

Maßnahmen

Eine eventuell auftretende symptomatische Hypotonie sollte symptomatisch und unter Überwachung der Vitalfunktionen behandelt werden.

Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, rein

ATC-Code: C09CA09

Wirkmechanismus und Pharmakodynamische Wirkungen

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug zur oralen Anwendung, das rasch in den aktiven Teil, Azilsartan, umgewandelt wird, ein für den AT_1 -Rezeptor selektiver Angiotensin-II-Antagonist, der stark an den Rezeptor in zahlreichem Gewebe bindet (siehe Abschnitt 5.2). Angiotensin-II ist das primäre vasoaktive Hormon des RAAS und bewirkt unter anderem Vasokonstriktion, Aldosteronsynthese und -freisetzung, Herzstimulation und die renale Natrium-Reabsorption.

Die Blockade des AT_1 -Rezeptors hemmt das negative regulatorische Feedback von Angiotensin-II auf die Reninsekretion, jedoch reichen der daraus resultierende Anstieg der Reninaktivität im Plasma und der Angiotensin-II-Spiegel im Blut nicht aus, um die antihypertensive Wirkung von Azilsartan auszugleichen.

Essentielle Hypertonie

Insgesamt 5941 Patienten (3672 unter Edarbi, 801 unter Placebo und 1468, die eine aktive Vergleichssubstanz erhielten) wurden im Rahmen von 7 kontrollierten Doppelblindstudien verglichen. 51 % der Patienten waren männlich und 26 % waren 65 Jahre oder älter (5 % ≥ 75 Jahre); 67 % hatten eine nicht-schwarze und 19 % eine schwarze Hautfarbe.

Edarbi wurde in zwei 6-wöchigen randomisierten Doppelblindstudien mit Placebo und aktiven Vergleichssubstanzen verglichen. In der nachstehenden Tabelle werden für beide Studien die erzielten Blutdrucksenkungen im Vergleich zu Placebo auf Grundlage der mittleren Blutdruckwerte bei 24-Stunden-Blutdruckmonitoring (ABPM) und klinischen Blutdruckmessungen am Ende des Dosierungsintervalls dargestellt. Außerdem wurde unter Edarbi 80 mg eine signifikant höhere Senkung des SYS als unter den zugelassenen Höchstdosen von Olmesartanmedoxomil und Valsartan erreicht.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Gelegentlich	Diarrhöe Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich Selten	Ausschlag, Juckreiz Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel Erhöhter Kreatininspiegel Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)

Edarbi® 40 mg Tabletten



	Placebo	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg [#]	Edarbi 80 mg [#]	OLM-M 40 mg [#]	Valsartan 320 mg [#]
Primärer Endpunkt: mittlerer 24h SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-1,4	-12,2*	-13,5*	-14,6*†	-12,6	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-0,3	-	-13,4*	-14,5*†	-12,0	-10,2
Wichtigster sekundärer Endpunkt: Klinischer SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg) (LOCF)						
Studie 1						
Veränderung zur BL	-2,1	-14,3*	-14,5*	-17,6*	-14,9	-
Studie 2						
Veränderung zur BL	-1,8	-	-16,4*†	-16,7*†	-13,2	-11,3

OLM-M = Olmesartanmedoxomil, LS = least squares (Methode der kleinsten Quadrate), LOCF = last observation carried forward (letzter verfügbarer Befund)

* Signifikanter Unterschied vs. Placebo bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

† Signifikanter Unterschied vs. Vergleichssubstanz(en) bei 0,05 innerhalb des Rahmens der Stufenanalyse

Maximale Dosierung wurde in Studie 2 erreicht. Dosierungen wurden in Woche 2 von 20 auf 40 mg und 40 auf 80 mg (Edarbi) sowie 20 auf 40 mg bzw. 160 auf 320 mg (Olmesartanmedoxomil und Valsartan) zwangstitrirt.

In diesen beiden Studien gehörten Schwindel, Kopfschmerzen und Dyslipidämie zu den klinisch bedeutsamen und häufigsten unerwünschten Ereignissen. Unter Edarbi, Olmesartanmedoxomil und Valsartan wurde Schwindel jeweils mit einer Häufigkeit von 3,0%, 3,3% bzw. 1,8%, Kopfschmerzen mit einer Häufigkeit von 4,8%, 5,5% bzw. 7,6% und Dyslipidämie mit einer Häufigkeit von 3,5%, 2,4% bzw. 1,1% beobachtet.

In aktiven Vergleichsstudien mit entweder Valsartan oder Ramipril wurde die blutdrucksenkende Wirkung unter Edarbi bei Langzeitbehandlung aufrechterhalten. Unter Edarbi kam Reizhusten seltener vor (1,2%) als unter Ramipril (8,2%).

Die antihypertensive Wirkung von Edarbi trat innerhalb der ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein, wobei die vollständige Wirkung nach 4 Wochen erreicht wurde. Die blutdrucksenkende Wirkung von Edarbi wurde auch während des 24-Stunden Dosierungsintervalls aufrechterhalten. Der placebobereinigte Trough-to-peak-Ratio von SYS und DIA lag bei ca. 80% oder höher.

Es gibt keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt nach abruptem Absetzen der Edarbi-Behandlung nach 6 Monaten.

Es wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und der Wirksamkeit zwischen älteren und jüngeren Patienten beobachtet, ein erhöhtes Ansprechen auf die blutdrucksenkenden Effekte bei einigen älteren Patienten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.2). Wie auch bei anderen Angiotensin-II-Antagonisten und ACE-Hemmern, ist der blutdrucksenkende Effekt von Edarbi bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer (im Allgemeinen eine Bevölkerungsgruppe mit einem niedrigem Renin-Status).

Die gleichzeitige Gabe von Edarbi 40 bzw. 80 mg und einem Calciumkanalblocker (Amlodipin) oder einem Thiazid-Diuretikum (Chlortalidon) führte zu einer zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkung im Vergleich zu dem jeweils anderen Antihypertonicum als Monotherapie. Dosisabhängige unerwünschte Ereignisse wie Schwindel, Hypotonie und ein Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels traten bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika häufiger als unter Edarbi allein auf, während eine Hypokaliämie weniger häufiger zu beobachten war als im Vergleich zum Diuretikum als Monotherapie.

Es liegen derzeit keine Erkenntnisse über vorteilhafte Effekte von Edarbi auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität sowie Zielorganschädigung vor.

Effekte auf die kardiale Repolarisation

Eine eingehende QT/QTc-Studie wurde durchgeführt um zu beurteilen, ob Edarbi potenziell eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls bei gesunden Probanden bewirken kann. Edarbi zeigte in einer Dosierung von 320 mg keine Anzeichen einer QT/QTc-Verlängerung.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittelagentur hat Edarbi von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen von Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppen in Hypertonie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Zusätzliche Informationen

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit ei-

nem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Azilsartanmedoxomil rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert. Beruhend auf *in vitro* Studien, ist die Carboxymethylenbutenolidase an der Hydrolyse im Darm und in der Leber beteiligt. Des Weiteren sind Plasmaesterasen an der Hydrolyse von Azilsartanmedoxomil zu Azilsartan beteiligt.

Resorption

Die geschätzte absolute orale Bioverfügbarkeit von Azilsartanmedoxomil beträgt basierend auf dem Plasmaspiegel von Azilsartan etwa 60%. Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Azilsartan wird 1,5 bis 3 Stunden nach der oralen Gabe von Azilsartanmedoxomil erreicht. Die Bioverfügbarkeit von Azilsartan wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Azilsartan beträgt etwa 16 Liter. Azilsartan wird stark an Plasmaproteine (> 99%), vor allem an Albumin, gebunden. Die Proteinbindung ist bei Azilsartan Plasmakonzentrationen, die weit



Edarbi® 40 mg Tabletten

über dem Bereich liegen, der mit den empfohlenen Dosierungen erreicht wird, konstant.

Biotransformation

Azilsartan wird in zwei primäre Metaboliten verstoffwechselt. Der Hauptmetabolit im Plasma wird durch O-Dealkylierung, Metabolit M-II genannt, und der Nebenmetabolit wird durch Decarboxylierung, Metabolit M-I genannt, gebildet. Die systemische Exposition gegenüber dem Haupt- und dem Nebenmetaboliten im Menschen betrug etwa 50 %, beziehungsweise weniger als 1 % der von Azilsartan. M-I und M-II tragen nicht zur pharmakologischen Aktivität von Edarbi bei. Das Hauptenzym, das für den Metabolismus von Azilsartan verantwortlich ist, ist CYP2C9.

Elimination

Nach der oralen Gabe von ¹⁴C-radioaktiv markiertem Azilsartanmedoxomil werden ungefähr 55 % der Radioaktivität in den Faeces und ungefähr 42 % im Urin wiedergefunden, wobei 15 % der Dosis mit dem Urin als Azilsartan ausgeschieden wird. Die Eliminationshalbwertszeit von Azilsartan beträgt ungefähr 11 Stunden und die renale Clearance beträgt ungefähr 2,3 ml/min. Steady-state Plasmakonzentrationen von Azilsartan werden innerhalb von 5 Tagen erreicht, eine weitere Akkumulierung bei wiederholter täglicher Anwendung findet nicht statt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Dosisproportionalität für Azilsartan wurde im Azilsartanmedoxomil Dosierungsbereich von 20 mg bis 320 mg nach einzelner oder mehrfacher Dosierung festgestellt.

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen jungen (Altersbereich 18–45 Jahre) und älteren (Altersbereich 65–85 Jahre) Patienten nicht signifikant.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde eine Zunahme der AUC von Azilsartan um + 30 %, + 25 % und + 95 % beobachtet. Keine Erhöhung (+ 5 %) wurde bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung unter Hämodialyse beobachtet. Es liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

Leberfunktionsstörung:

Die Anwendung von Edarbi für bis zu 5 Tagen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung führte zu einem leichten Anstieg der Azilsartan-Exposition (AUC um das 1,3- bis 1,6-Fache erhöht) (siehe Abschnitt 4.2). Es wurden keine Studien an Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Männern und Frauen nicht signifikant. Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung erforderlich.

Ethnische Herkunft

Die Pharmakokinetik von Azilsartan unterscheidet sich zwischen Populationen mit schwarzer Hautfarbe und Populationen mit nicht-schwarzer Hautfarbe nicht signifikant. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Herkunft ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In präklinischen Sicherheitsstudien wurde die Toxizität bei wiederholter Gabe, die Reproduktionstoxizität, Mutagenität und Kanzerogenität von Azilsartanmedoxomil und M-II, dem Hauptmetaboliten, untersucht.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe in normotensiven Tiermodellen führten Dosierungen, die eine Exposition vergleichbar dem klinischen therapeutischen Bereich bewirkten, zu einer Verringerung der roten Blutzellparameter, Veränderungen in den Nieren und der renalen Hämodynamik sowie zu einem Anstieg des Serum-Kaliumspiegels. Diese Effekte, die durch orale Kochsalzzufuhr verhindert wurden, haben keine klinische Bedeutung für die Behandlung der Hypertonie.

An Ratten und Hunden wurden eine erhöhte Reninaktivität im Plasma und Hypertrophie/Hyperplasie der renalen juxtaglomerulären Zellen beobachtet. Diese Veränderungen, auch ein Klasseneffekt von ACE-Hemmern und anderen Angiotensin-II-Antagonisten, scheinen keine klinische Bedeutung zu haben.

Azilsartan und M-II sind plazentagängig und wurden in den Föten trächtiger Ratten vorgefunden und gingen ebenfalls in die Milch säugender Ratten über. In den Reproduktionstoxizitätsstudien waren keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität zu beobachten. Es gibt keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, in Tierversuchen wurde jedoch ein gewisses Gefährdungspotenzial für die postnatale Entwicklung der Nachkommen, wie geringeres Körpergewicht, ein leichter Entwicklungsrückstand (verzögerter Schneidezahndurchbruch, Ohrmuschelablösung, Augenöffnung) und eine höhere Mortalität festgestellt.

In vitro-Studien mit Azilsartan und M-II an Ratten und Mäusen gaben keine Hinweise auf Mutagenität, relevante Klastogenität und Karzinogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)
Fumarsäure (E 297)
Natriumhydroxid
Hypolose (E 463)
Croscarmellose-Natrium
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Faltschachteln enthalten Aluminium-Blisterpackungen mit Trockenmittel.

Packungsgrößen:

Eine Blisterpackung enthält entweder 14 Tabletten oder 15 Tabletten.

14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

09. September 2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

28 Tabletten
56 Tabletten
98 Tabletten
Klinikpackung mit 14 Tabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Telefon: 0800 8253325
Telefax: 0800 8253329
E-Mail: medinfo@takeda.de

Edarbi® 40 mg Tabletten



Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1107100264

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt