

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Edarbi 20 mg Tabletten  
Edarbi 40 mg Tabletten  
Edarbi 80 mg Tabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

### Edarbi 20 mg Tabletten

Eine Tablette enthält 20 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

### Edarbi 40 mg Tabletten

Eine Tablette enthält 40 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

### Edarbi 80 mg Tabletten

Eine Tablette enthält 80 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

### Edarbi 20 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene runde Tabletten, Durchmesser 6,0 mm, mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und „20“ auf der anderen.

### Edarbi 40 mg Tabletten

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

### Edarbi 80 mg Tabletten

Weiß bis cremefarbene runde Tabletten, Durchmesser 9,6 mm, mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und „80“ 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 bei Erwachsenen 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 diese Behandlung 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.

#### *Nierenfunktionsstörung*

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 intravaskulären 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).

#### *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 Auftitration von Edarbi und eine Begleittherapie zur Blutdruckkontrolle bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger erforderlich sein.

#### *Kinder und Jugendliche*

Edarbi ist nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren indiziert. Derzeit verfügbare Daten für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis < 18 Jahren sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, aber es kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Edarbi bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. 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 in Abschnitt 6.1 genannten 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 ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion überwiegend von der Aktivität des RAAS 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 (ACE) 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 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 Salzmenge

Bei Patienten mit deutlichem Volumen- und/oder Salzmenge (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.

### Primärer Hyperaldosteronismus

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

### Hyperkaliämie

Aufgrund der Erfahrungen mit anderen Arzneimitteln, die auf das RAAS 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.

### Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, wurde über intestinale Angioödem berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten traten Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall auf. Die Symptome klangen nach dem Absetzen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ab. Wenn ein intestinales Angioödem diagnostiziert wird, sollte Azilsartanmedoxomil abgesetzt und eine angemessene Überwachung eingeleitet werden, bis die Symptome vollständig verschwunden sind.

### 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).

### Edarbi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **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 (NSAR), einschließlich selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAR.*

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSAR gegeben werden (z. B. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (> 3 g/Tag) und nicht-selektive NSAR), kann es zu einer Abschwächung der antihypertensiven Wirkung kommen. Außerdem kann die gleichzeitige Anwendung von AIIRA und NSAR zu einem erhöhten Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion und eines Anstiegs des Serum-Kaliumspiegels führen. Daher werden eine ausreichende Hydrierung 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 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) einhergeht (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, Antazida, Chlortalidon, Digoxin, Fluconazol, Glyburid, Ketoconazol, Metformin und Warfarin. Nach der Anwendung einer Mischung von Cytochrom P450 (CYP)-Testsubstraten wurden keine klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen mit Koffein (CYP1A2), Tolbutamid (CYP2C9), Dextromethorphan (CYP2D6) oder Midazolam (CYP3A4) beobachtet.

Azilsartanmedoxomil wird durch Esterasen rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption des Arzneimittels in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolysiert (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 Azilsartanmedoxomil 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 Azilsartanmedoxomil 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 Azilsartanmedoxomil 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**

Azilsartanmedoxomil hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass 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 erwachsenen 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 bei dieser Behandlung wies keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft auf. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Edarbi 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40- und 80-mg-Dosen berichtet.

#### 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 ( $< 1/10\,000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| <b>Nebenwirkungen basierend auf klinischen Studien und Beobachtungen seit der Markteinführung</b> |                               |   |
|---|-------------------------------|---|
| <b>Systemorganklasse</b>  | <b>Häufigkeit</b>             | <b>Nebenwirkung</b>   |
| Erkrankungen des Nervensystems  | Häufig                        | Schwindel   |
| Gefäßerkrankungen   | Gelegentlich                  | Hypotonie   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | Häufig<br>Gelegentlich        | Diarrhöe<br>Übelkeit  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes  | Gelegentlich<br>Selten        | Ausschlag, Juckreiz<br>Angioödeme   |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  | Nicht bekannt<br>Gelegentlich | Arthralgie<br>Muskelspasmen   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort                                      | Gelegentlich                  | Müdigkeit<br>Peripheres Ödem  |
| Untersuchungen  | Häufig<br><br>Gelegentlich    | Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel<br>Erhöhter Kreatininspiegel<br>Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie) |

#### 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.

Nach der Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wurde über Fälle von intestinalen Angioödemem berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Untersuchungen

##### *Serumkreatinin*

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhöhung war in randomisierten, placebo-kontrollierten 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 die Serum-Kreatinin-Spiegel der meisten Patienten kehrten 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 µmol/l) verglichen mit Placebo (4,3 µmol/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 RAAS beobachtet.

#### Kinder und Jugendliche



Es wurde eine klinische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Edarbi bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Das allgemeine Sicherheitsprofil von Edarbi bei Kindern und Jugendlichen entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

#### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 erwachsenen Probanden wurden Dosierungen von bis zu einmal täglich 320 mg Azilsartanmedoxomil 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: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten, rein, ATC-Code: C09CA09.

#### Wirkmechanismus

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug zur oralen Anwendung, das rasch in den aktiven Teil, Azilsartan, umgewandelt wird, ein für den AT<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-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 5 941 erwachsene Patienten (3 672 unter Edarbi, 801 unter Placebo und 1 468, 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.

|   | Placebo | Edarbi<br>20 mg | Edarbi<br>40 mg# | Edarbi<br>80 mg# | OLM-M<br>40 mg# | Valsartan<br>320 mg# |
|---|---------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|----------------------|
| <b>Primärer Endpunkt:</b><br><b>mittlerer 24h SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg)</b>                   |         |                 |                  |                  |                 |                      |
| <b>Studie 1</b>   |         |                 |                  |                  |                 |                      |
| <b>Veränderung zur BL</b>   | -1,4    | -12,2 *         | -13,5 *          | -14,6 *†         | -12,6           | -                    |
| <b>Studie 2</b>   |         |                 |                  |                  |                 |                      |
| <b>Veränderung zur BL</b>   | -0,3    | -               | -13,4 *          | -14,5 *†         | -12,0           | -10,2                |
| <b>Wichtigster sekundärer Endpunkt:</b><br><b>Klinischer SYS: Veränderung der angepassten Mittelwerte (LS) zur Baseline (BL) bis Woche 6 (mm Hg) (LOCF)</b> |         |                 |                  |                  |                 |                      |
| <b>Studie 1</b>   |         |                 |                  |                  |                 |                      |
| <b>Veränderung zur BL</b>   | -2,1    | -14,3 *         | -14,5 *          | -17,6 *          | -14,9           | -                    |
| <b>Studie 2</b>   |         |                 |                  |                  |                 |                      |
| <b>Veränderung zur BL</b>   | -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) zwingstittiert.

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 Azilsartanmedoxomil trat innerhalb der ersten 2 Wochen nach Behandlungsbeginn ein, wobei die vollständige Wirkung nach 4 Wochen erreicht wurde. Die blutdrucksenkende Wirkung von Azilsartanmedoxomil 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 Antihypertonikum 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 häufig 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 Azilsartanmedoxomil potenziell eine Verlängerung des QT/QTc-Intervalls bei gesunden Probanden bewirken kann. Azilsartanmedoxomil zeigte in einer Dosierung von 320 mg keine Anzeichen einer QT-QTc-Verlängerung.

#### 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 einem 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).

#### Kinder und Jugendliche

Die blutdrucksenkenden Wirkungen von Azilsartanmedoxomil wurden in einer randomisierten Doppelblindstudie der Phase 3 bei Kindern oder Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit primärer oder sekundärer Hypertonie untersucht. Diese Studie bestand aus einer 6-wöchigen, doppelblinden, randomisierten Behandlungsphase, gefolgt von einer 2-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Absetzphase. In der Behandlungsphase wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip (1:1:1:1) den folgenden Gruppen zugewiesen: 10 mg, 20 mg und 40 mg/80 mg Azilsartanmedoxomil (bezogen auf das Körpergewicht der Patienten) oder Losartan. Alle Patienten wurden 2 Wochen lang mit 10 mg behandelt; anschließend wurden die Patienten entweder mit 10 mg weiterbehandelt oder auf 20, 40 bzw. 80 mg hochtitriert. In der Absetzphase wurden bei den Patienten nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder mit der zuvor zugewiesenen aktiven

Behandlung fortgesetzt oder sie wurden auf Placebo umgestellt. Zu dieser Studie gehörte auch eine 44-wöchige Open-Label-Erweiterung, in der alle Patienten Azilsartanmedoxomil oder Azilsartanmedoxomil und weitere Antihypertensiva nach Bedarf in einem Titrationsalgorithmus auf den Sollblutdruck erhielten, beginnend mit 10 mg Azilsartanmedoxomil.

In der 6-wöchigen Behandlungsphase wurden 162 Patienten mit Azilsartanmedoxomil behandelt. In der 2-wöchigen Absetzphase erhielten 77 Patienten Azilsartanmedoxomil und 103 Patienten ein Placebo. In der 44-wöchigen Open-Label-Phase erhielten 156 Patienten ausschließlich Azilsartanmedoxomil und 41 Patienten Azilsartanmedoxomil und weitere Antihypertensiva.

In der 2-wöchigen Absetzphase kam es bei den Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, zu einer schlechteren Blutdruckeinstellung, während die Patienten, die weiterhin mit Azilsartanmedoxomil behandelt wurden, einen stabilen Blutdruck aufwiesen. Der Unterschied in der mittleren Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Sitzen zwischen der 6. Woche und der 8. Woche betrug bei den mit Azilsartanmedoxomil behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo -5,42 mmHg (95 % CI, -7,29 bis -3,55 mmHg;  $p < 0,001$ ). Der Prozentsatz der Patienten, die den Zielblutdruck (definiert als  $< 90$ . Perzentil für Alter, Geschlecht und Größe) in der 8. Woche (2. Woche der Absetzphase) erreichten, war unter der Behandlung mit Azilsartanmedoxomil signifikant höher als unter Placebo. Bei den mit Azilsartanmedoxomil behandelten Patienten (alle Dosierungen zusammengefasst) war die Veränderung des mittleren diastolischen Blutdrucks im Sitzen vom Ausgangswert bis zur 6. Woche im Vergleich zu den mit Losartan behandelten Patienten statistisch signifikant größer. Die Wirkung von Azilsartanmedoxomil blieb während der Open-Label-Phase über die Zeit konstant.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Nach oraler Gabe wird Azilsartanmedoxomil rasch im Magen-Darmtrakt und/oder während der Resorption in den wirksamen Teil Azilsartan hydrolisiert. 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 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 Azilsartanmedoxomil bei. Das Hauptenzym, das für den Metabolismus von Azilsartan verantwortlich ist, ist CYP2C9.

### Elimination

Nach der oralen Gabe von  $^{14}\text{C}$ -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*

Die Populationspharmakokinetik von Azilsartan nach oraler Gabe von Azilsartanmedoxomil wurde bei hypertensiven Kindern im Alter von 6 bis < 18 Jahren in einer Einzeldosisstudie sowie in einer Mehrfachdosisstudie von 10 mg bis maximal 80 mg über 6 Wochen untersucht. Im Allgemeinen wurde ein dosisproportionaler Anstieg der maximalen Konzentration ( $C_{\max,ss}$ ) und Exposition ( $AUC_{ss}$ ) von Azilsartan beobachtet. Die Exposition von Azilsartan war vom Körpergewicht abhängig, wobei die beobachtete Exposition bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von  $\leq 50$  kg im Allgemeinen höher war als bei Patienten mit einem Gewicht von  $> 50$  kg. Die Azilsartan-Exposition war bei Kindern und Erwachsenen ähnlich, wenn eine allometrische Skalierung angewendet wurde.

##### *Ältere Patienten*

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

##### *Nierenfunktionsstörung*

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.

#### Studien an juvenilen Tieren

Studien zur oralen Toxizität bei juvenilen Ratten (im Alter von 2 bis 3 Wochen) mit einer Dauer von bis zu 3 Monaten mit Azilsartanmedoxomil, allein oder in Kombination mit M-II, zeigten, dass juvenile Ratten anfälliger für angiotensinbedingte Veränderungen der Nierenmorphologie und -funktion sind, wenn sie ab der zweiten postnatalen Woche exponiert werden, was der Wachstums- und Reifungsphase des Nierensystems entspricht. Die Wachstums- und Reifungsphase des menschlichen Nierensystems reicht etwa bis zum Alter von 2 Jahren.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)  
Fumarsäure (E 297)  
Natriumhydroxid  
Hyprolose (Ph.Eur.) (E 463)  
Croscarmellose-Natrium  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Magnesiumstearat [pflanzlich] (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**

### Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 14, 28, 56 oder 98 Tabletten

oder

### Aluminium-Blisterpackungen mit Trockenmittel

Packungsgrößen: 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.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/734/001 14 Tabletten  
EU/1/11/734/002 28 Tabletten  
EU/1/11/734/012 30 Tabletten  
EU/1/11/734/003 56 Tabletten  
EU/1/11/734/013 90 Tabletten  
EU/1/11/734/004 98 Tabletten  
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  
EU/1/11/734/016 14 Tabletten  
EU/1/11/734/009 28 Tabletten  
EU/1/11/734/017 30 Tabletten  
EU/1/11/734/010 56 Tabletten  
EU/1/11/734/018 90 Tabletten  
EU/1/11/734/011 98 Tabletten  
EU/1/11/734/019 14 Tabletten  
EU/1/11/734/020 28 Tabletten  
EU/1/11/734/021 56 Tabletten  
EU/1/11/734/022 98 Tabletten  
EU/1/11/734/023 14 Tabletten  
EU/1/11/734/024 28 Tabletten  
EU/1/11/734/025 56 Tabletten  
EU/1/11/734/026 98 Tabletten  
EU/1/11/734/027 14 Tabletten  
EU/1/11/734/028 28 Tabletten  
EU/1/11/734/029 56 Tabletten  
EU/1/11/734/030 98 Tabletten

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 7. Dezember 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. November 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

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



## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 20 mg Tabletten  
Azilsartanmedoxomil

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 20 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
56 Tabletten  
90 Tabletten  
98 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Edarbi 20 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|   |
|---|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|---|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

|  |
|--|
| <b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b> |
|--|

|                         |
|-------------------------|
| <b>Blisterpackungen</b> |
|-------------------------|

|   |
|---|
| <b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> |
|---|

Edarbi 20 mg Tabletten  
Azilsartanmedoxomil

|  |
|--|
| <b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|--|

Takeda Logo

|                        |
|------------------------|
| <b>3. VERFALLDATUM</b> |
|------------------------|

Verw. bis:

|                              |
|------------------------------|
| <b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|------------------------------|

Ch.-B.:

|                           |
|---------------------------|
| <b>5. WEITERE ANGABEN</b> |
|---------------------------|



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 40 mg Tabletten  
Azilsartanmedoxomil

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 40 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
56 Tabletten  
90 Tabletten  
98 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. 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  
EU/1/11/734/023 14 Tabletten  
EU/1/11/734/024 28 Tabletten  
EU/1/11/734/025 56 Tabletten  
EU/1/11/734/026 98 Tabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Edarbi 40 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|   |
|---|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|---|

PC Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****Blisterpackungen****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Edarbi 40 mg Tabletten  
Azilsartanmedoxomil

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Logo

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis:

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 80 mg Tabletten  
Azilsartanmedoxomil

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 80 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
56 Tabletten  
90 Tabletten  
98 Tabletten

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verw. bis:

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Edarbi 80 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

|   |
|---|
| <b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES<br/>FORMAT</b> |
|---|

PC {Nummer}  
SN {Nummer}  
NN {Nummer}

|  |
|--|
| <b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b> |
|--|

|                         |
|-------------------------|
| <b>Blisterpackungen</b> |
|-------------------------|

|   |
|---|
| <b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> |
|---|

Edarbi 80 mg Tabletten  
Azilsartanmedoxomil

|  |
|--|
| <b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b> |
|--|

Takeda Logo

|                        |
|------------------------|
| <b>3. VERFALLDATUM</b> |
|------------------------|

Verw. bis:

|                              |
|------------------------------|
| <b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b> |
|------------------------------|

Ch.-B.:

|                           |
|---------------------------|
| <b>5. WEITERE ANGABEN</b> |
|---------------------------|



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**Edarbi 20 mg Tabletten**

**Edarbi 40 mg Tabletten**

**Edarbi 80 mg Tabletten**

Azilsartanmedoxomil

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Edarbi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Edarbi beachten?
3. Wie ist Edarbi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Edarbi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Edarbi und wofür wird es angewendet?

Edarbi enthält den Wirkstoff Azilsartanmedoxomil und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRA) genannt werden. Angiotensin II ist eine Substanz, die natürlich im Körper vorkommt. Sie bewirkt, dass sich Ihre Blutgefäße verengen, wodurch sich Ihr Blutdruck erhöht. Edarbi blockiert diesen Effekt und entspannt somit die Blutgefäße. Das hilft, Ihren Blutdruck zu senken.

Dieses Arzneimittel wird angewendet, um hohen Blutdruck (*essenzielle Hypertonie*) bei erwachsenen Patienten (über 18 Jahren) zu behandeln.

Eine Blutdrucksenkung wird innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn messbar sein, und die maximale Wirkung der Dosis kann nach 4 Wochen beobachtet werden.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Edarbi beachten?

##### **Edarbi darf nicht eingenommen werden,**

- Wenn Sie **allergisch** gegen Azilsartanmedoxomil oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- Wenn Sie **länger als 3 Monate schwanger sind** (Es ist jedoch besser, dieses Arzneimittel in der frühen Phase der Schwangerschaft zu meiden - siehe Abschnitt Schwangerschaft).
- Wenn Sie Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem blutdrucksenkenden Arzneimittel, das **Aliskiren** enthält, behandelt werden.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Edarbi einnehmen, insbesondere

- Wenn Sie Nierenprobleme haben.
- Wenn Sie Dialyse-Patient sind oder bei Ihnen vor kurzem eine Nierentransplantation durchgeführt wurde.

- Wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- Wenn Sie Herzprobleme haben (einschließlich Herzmuskelschwäche, kürzlicher Herzinfarkt).
- Wenn Sie bereits einen Schlaganfall hatten.
- Wenn Sie unter niedrigem Blutdruck leiden oder sich schwindelig oder benommen fühlen.
- Wenn Sie erbrechen müssen, kürzlich heftig erbrochen haben oder Durchfall haben.
- Wenn der Kaliumspiegel in Ihrem Blut erhöht ist (durch Blutuntersuchungen bestätigt).
- Wenn Sie unter einer Erkrankung der Nebennieren leiden, die primärer Hyperaldosteronismus genannt wird.
- Wenn bekannt ist, dass Sie unter einer Verengung der Herzklappen (*Aorten- oder Mitralklappenstenose* genannt) leiden, oder Ihr Herzmuskel abnormal verdickt ist (*obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie* genannt).
- Wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
  - o Einen ACE-Hemmer (z. B. Enalapril, Lisinopril, Ramipril), insbesondere wenn Sie Nierenprobleme aufgrund von Diabetes mellitus haben.
  - o Aliskiren.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall nach der Einnahme von Edarbi bemerken. Ihr Arzt wird über die weitere Behandlung entscheiden. Beenden Sie die Einnahme von Edarbi nicht eigenmächtig.

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „Edarbi darf nicht eingenommen werden“.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). Die Einnahme von Edarbi in der frühen Phase der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, und Edarbi darf NICHT mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Edarbi in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“). Der blutdrucksenkende Effekt von Edarbi kann bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer sein.

### **Kinder und Jugendliche**

Es liegen nur wenige Daten über die Anwendung von Edarbi bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Dieses Arzneimittel sollte daher nicht an Kinder oder Jugendliche gegeben werden.

### **Einnahme von Edarbi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Edarbi kann die Wirkung einiger anderer Arzneimittel beeinflussen und einige Arzneimittel können einen Einfluss auf Edarbi haben.

Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Lithium (ein Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen).
- Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR), wie Ibuprofen, Diclofenac oder Celecoxib (Arzneimittel zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen).
- Acetylsalicylsäure, wenn Sie mehr als 3 g pro Tag einnehmen (Arzneimittel zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen).
- Arzneimittel, die die Menge an Kalium in Ihrem Blut erhöhen; hierzu gehören Kaliumpräparate, kaliumsparende Diuretika (einige „Entwässerungstabletten“) und kaliumhaltige Salzersatzmittel.
- Heparin (ein Arzneimittel zur Blutverdünnung).
- Diuretika (Entwässerungstabletten).
- Aliskiren und andere Arzneimittel, die Ihren Blutdruck senken (Angiotensin-umwandelnde Enzym-Inhibitoren oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker, wie Enalapril, Lisinopril, Ramipril oder Valsartan, Telmisartan, Irbesartan).

Ihr Arzt muss unter Umständen Ihre Dosierung anpassen und/oder sonstige Vorsichtsmaßnahmen treffen, wenn Sie einen ACE-Hemmer oder Aliskiren einnehmen (siehe auch Abschnitte „Edarbi darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie vermuten, schwanger zu sein (oder schwanger werden könnten). In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, dieses Arzneimittel vor einer Schwangerschaft bzw. sobald Sie wissen, dass Sie schwanger sind, abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen.

Die Einnahme von Edarbi in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Edarbi darf NICHT mehr nach dem dritten Schwangerschaftsmonat eingenommen werden, da die Einnahme von Edarbi in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

### Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen. Edarbi wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem, solange Ihr Kind im Neugeborenenalter ist oder wenn es eine Frühgeburt war.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Ein Einfluss von Edarbi auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist unwahrscheinlich. Einige Personen können sich jedoch während der Einnahme dieses Arzneimittels müde oder schwindelig fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, führen Sie kein Fahrzeug bzw. bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

## **Edarbi enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Edarbi einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Es ist wichtig, Edarbi jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.

Edarbi ist zum Einnehmen bestimmt. Schlucken Sie die Tablette mit viel Wasser.

Sie können dieses Arzneimittel mit oder ohne Nahrung einnehmen.

- Die übliche Anfangsdosis ist 40 mg einmal täglich. Je nach Ansprechen Ihres Blutdrucks kann Ihr Arzt die Dosierung später bis auf maximal 80 mg einmal täglich erhöhen.
- Bei einigen Patienten, wie z. B. sehr alten Patienten (75 Jahre und älter), kann der Arzt eine niedrigere Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich verschreiben.
- Wenn Sie unter leichten oder mäßigen Leberproblemen leiden, kann Ihr Arzt eine niedrigere Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich verschreiben.
- Bei Patienten, die vor kurzem Körperflüssigkeiten verloren haben, z. B. durch Erbrechen oder Durchfall, oder aufgrund der Anwendung von Entwässerungstabletten, kann der Arzt eine niedrigere Anfangsdosis von 20 mg einmal täglich verschreiben.
- Wenn Sie an anderen Begleiterkrankungen leiden, wie schwere Nierenprobleme oder Herzmuskelschwäche, wird Ihr Arzt über die am besten geeignete Anfangsdosis entscheiden.

## **Wenn Sie eine größere Menge von Edarbi eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Edarbi eingenommen haben, oder wenn jemand anderes Ihre Tabletten eingenommen hat, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Wenn Sie mehr Tabletten

eingekommen haben, als Sie sollten, kann dies bei Ihnen ein Gefühl von Ohnmacht oder Schwindel hervorrufen.

**Wenn Sie die Einnahme von Edarbi vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie die nächste Dosis einfach wie üblich ein.

**Wenn Sie die Einnahme von Edarbi abbrechen**

Wenn Sie die Einnahme von Edarbi abbrechen, kann Ihr Blutdruck erneut ansteigen. Brechen Sie daher die Einnahme von Edarbi nicht ab, ohne zuerst mit Ihrem Arzt über alternative Behandlungsmöglichkeiten zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Nehmen Sie Edarbi nicht weiter ein und suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie eine der folgenden allergischen Reaktionen haben, die selten auftreten (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):**

- Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, oder Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und/oder Rachen (*Angioödem*).
- Starker Juckreiz der Haut mit pustelähnlichen Schwellungen.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

**Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):**

- Schwindel.
- Durchfall.
- Erhöhte Kreatinphosphokinase (ein Indikator für eine Muskelschädigung).

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):**

- Niedriger Blutdruck, mit Ohnmachts- oder Schwindelgefühl.
- Müdigkeitsgefühl.
- Schwellung von Händen, Knöcheln oder Füßen (*peripheres Ödem*).
- Hautausschlag und Juckreiz.
- Übelkeit.
- Muskelspasmen.
- Erhöhter Serum-Kreatinin-Spiegel (ein Indikator der Nierenfunktion).
- Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut.

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):**

- Veränderungen bei Blutuntersuchungsergebnissen, einschließlich einer erniedrigten Menge an Protein in den roten Blutkörperchen (*Hämoglobin*).

**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):**

- Gelenkschmerzen
- Intestinales Angioödem: eine Schwellung des Darms mit Symptomen wie Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall wurde nach der Anwendung ähnlicher Arzneimittel berichtet.

Wenn Edarbi zusammen mit Chlortalidon (einem Entwässerungsmittel) eingenommen wird, sind häufig höhere Konzentrationen gewisser Substanzen im Blut (wie z. B. Kreatinin), welche Indikatoren der Nierenfunktion sind, beobachtet worden (in weniger als 1 von 10 Anwendern).

Ebenso wurde häufig ein niedriger Blutdruck beobachtet.

Schwellung von Händen, Knöcheln und Füßen tritt häufiger auf (in weniger als 1 von 10 Anwendern), wenn Edarbi zusammen mit Amlodipin (einem Calciumkanalblocker zur Behandlung der Hypertonie) angewendet wird, wie wenn Edarbi allein gegeben wird (weniger als 1 von 100 Anwendern). Die Häufigkeit ist am höchsten, wenn Amlodipin allein gegeben wird.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Edarbi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verw. bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Edarbi enthält**

- Der **Wirkstoff** ist Azilsartanmedoxomil (als Kalium).  
*Edarbi 20 mg:* Jede Tablette enthält 20 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).  
*Edarbi 40 mg:* Jede Tablette enthält 40 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).  
*Edarbi 80 mg:* Jede Tablette enthält 80 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

- Die **sonstigen Bestandteile** sind: Mannitol (Ph.Eur.), Fumarsäure, Natriumhydroxid, Hyprolose (Ph.Eur.), Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat [pflanzlich].

### **Wie Edarbi aussieht und Inhalt der Packung**

Die Tabletten sind weiß und rund und haben die Prägung „ASL“ auf der einen Seite und entweder „20“, „40“ oder „80“ auf der anderen.

Edarbi wird in Blisterpackungen mit entweder 14 oder 15 Tabletten in Schachteln mit 14, 28, 56 oder 98 Tabletten und in Blisterpackungen mit Trockenmittel mit entweder 14 oder 15 Tabletten in Schachteln mit 14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand  
Dänemark

**Hersteller**

Takeda Ireland Limited  
Bray Business Park  
Kilruddery  
Co. Wicklow  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf.: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Takeda Pharma A/S  
Tηλ: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 80 09 111

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A.

Tel: +34 917 90 42 22

medinfoEMEA@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

medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd

Tel: 1800 937 970

medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 502601

medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda Pharma A/S

Τηλ: +45 46 77 10 10

medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 800-20 80 50

medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.

Tel.: +48223062447

medinfoEMEA@takeda.com

**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

medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.

Tel: + 386 (0) 59 082 480

medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 (2) 20 602 600

medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy

Puh/Tel: 0800 774 051

medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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