

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 20 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Edarbi wird zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Erwachsenen angewendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer 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 Abschnitt 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 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).

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 Auftitration 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).

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.

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 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 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

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.

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 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhöe

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel
	Gelegentlich	Erhöhter Kreatininspiegel 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.

Während einer Open-Label-Therapie mit Edarbi wurden selten Angioödeme, einschließlich zirkumorales Ödem und periorbitales Ödem, bei Patienten unter Edarbi beobachtet.

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-Erhöhdungen 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 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 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 Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

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 AT₁-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 AT₁-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 % \geq 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 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) zwangstitriert.

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 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, 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 Repolisation

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 Gruppierungen in Hypertonie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 den 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 ^{14}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

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 klinische 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 1,6fache 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
Hyprolose (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 Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Vereinigtes Königreich

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

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, Art und Dauer 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 Abschnitt 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 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).

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 Auftitration 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).

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.

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 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

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.

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 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhöe

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel
	Gelegentlich	Erhöhter Kreatininspiegel 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.

Während einer Open-Label-Therapie mit Edarbi wurden selten Angioödeme, einschließlich zirkumorales Ödem und periorbitales Ödem, bei Patienten unter Edarbi beobachtet.

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-Erhöhdungen 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 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 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 Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

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 AT₁-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 AT₁-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 % \geq 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 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) zwangstitriert.

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 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, 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 Repolisation

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 Gruppierungen in Hypertonie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 den 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 ^{14}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

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 klinische 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 1,6fache 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
Hyprolose (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 Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Vereinigtes Königreich

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 80 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 80 mg Azilsartanmedoxomil (als Kalium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

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, Art und Dauer 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 Abschnitt 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 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).

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 Auftitration 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).

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.

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 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 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

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.

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 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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhöe

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel
	Gelegentlich	Erhöhter Kreatininspiegel 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.

Während einer Open-Label-Therapie mit Edarbi wurden selten Angioödeme, einschließlich zirkumorales Ödem und periorbitales Ödem, bei Patienten unter Edarbi beobachtet.

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-Erhöhdungen 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 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 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 Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet.

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 AT₁-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 AT₁-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 % \geq 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 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) zwangstitriert.

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 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, 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 Gruppierungen in Hypertonie zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 den 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 ^{14}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

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 klinische 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 1,6fache 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
Hyprolose (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 Global Research and Development Centre (Europe) Ltd
61 Aldwych
London
WC2B 4AE
Vereinigtes Königreich

8. 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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Takeda Ireland Ltd.
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

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im Risikomanagement-Plan vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
 - innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
 - nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Edarbi 20 mg

MINDESTANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 20 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 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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Edarbi 40 mg

MINDESTANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

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 UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

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

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Edarbi 80 mg

MINDESTANGABEN AUF DER PRIMÄRVERPACKUNG

Blisterpackungen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 80 mg Tabletten
Azilsartanmedoxomil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Logo

3. VERFALLDATUM

Verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN 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.

- 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Edarbi und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Edarbi beachten?
3. Wie ist Edarbi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Edarbi aufzubewahren?
6. 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 (AIIAs) 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.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON EDARBI BEACHTEN?

Edarbi darf NICHT eingenommen werden,

- wenn Sie **überempfindlich** (allergisch) gegen Azilsartanmedoxomil oder einen der sonstigen Bestandteile von Edarbi sind (siehe Abschnitt 6).
- wenn Sie **länger als 3 Monate schwanger sind**. (Es ist jedoch besser Edarbi in der frühen Phase der Schwangerschaft zu meiden, siehe Abschnitt Schwangerschaft).

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Edarbi ist erforderlich:

Wenn irgendeiner der folgenden Punkte auf Sie zutrifft, informieren Sie Ihren Arzt, bevor oder auch während Sie Edarbi einnehmen:

- 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.
- 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).

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).

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Antagonisten kann der blutdrucksenkende Effekt von Azilsartanmedoxomil bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer sein.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Erfahrungen über die Anwendung von Edarbi bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Edarbi sollte daher nicht an Kinder oder Jugendliche gegeben werden.

Bei Einnahme von Edarbi mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

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 (NSAIDs), wie Ibuprofen, Diclofenac oder Celecoxib (Arzneimittel zur Linderung von Schmerzen und Entzündungen)
- Aspirin (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)
- andere Arzneimittel, die helfen, Ihren Blutdruck zu senken.

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, Edarbi 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 oder mit dem Stillen beginnen wollen. 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 von Edarbi müde oder schwindelig fühlen. Wenn dies bei Ihnen der Fall ist, führen Sie kein Fahrzeug bzw. bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen.

3. WIE IST EDARBI EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Edarbi immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Es ist wichtig, Edarbi jeden Tag einzunehmen. Edarbi ist zum Einnehmen bestimmt. Schlucken Sie die Tablette mit viel Wasser. Sie können Edarbi 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.

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

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 eingenommen 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 Dosis 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 Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Edarbi 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 (bei weniger als 1 von 1.000 Anwendern):

- 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 (betreffen weniger als 1 von 10 Anwendern):

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

Gelegentliche Nebenwirkungen (betreffen weniger als 1 von 100 Anwendern):

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

Seltene Nebenwirkungen (betreffen weniger als 1 von 1.000 Anwendern):

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

Wenn Edarbi zusammen mit Chlortalidon (einem Entwässerungsmittel) eingenommen wird, sind häufig höhere Konzentrationen gewisser Chemikalien 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 trifft 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.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST EDARBI AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen Edarbi nach dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des 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.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Edarbi enthält

- Der **Wirkstoff** ist Azilsartanmedoxomil (als Kalium) und jede Tablette enthält entweder 20mg, 40 mg oder 80 mg
- Die **sonstigen Bestandteile** sind Mannitol (Ph.Eur.), Fumarsäure, Natriumhydroxid, Hyprolose, Croscarmellose-Natrium, Mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat.

Wie Edarbi aussieht und Inhalt der Packung

Edarbi sind weiße runde Tabletten mit der Prägung „ASL“ auf der einen Seite und entweder „20“, „40“ oder „80“ auf der anderen.

Edarbi wird in Blisterpackungen geliefert. Jede Blisterpackung enthält entweder 14 Tabletten oder 15 Tabletten. Die Packungsgrößen sind:

- 14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten für 20 mg Tabletten.
- 14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten für 40 mg Tabletten.
- 14, 28, 30, 56, 90 oder 98 Tabletten für 80 mg Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

Takeda Pharma GmbH
Tel: 0800 825 3325

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt in (MM/JJJJ).

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