

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage IX- Festbetragsgruppenbildung Angiotensin-II- Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35a Absatz 3 in Verbindung mit Absatz 4 Satz 1 SGB V

Vom 15. März 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Unterlagen zur Eingruppierung und Vergleichsgrößenberechnung	4
4. Dokumentation des Verfahrens.....	31
5. Verfahrensablauf	33

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Abs. 1 Satz 4 und 5 SGB V ist bei Arzneimitteln, die pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Festbetragsarzneimitteln sind, der medizinische Zusatznutzen nach Satz 3 Nr. 3 (medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie) als therapeutische Verbesserung entsprechend § 35 Abs. 1b Satz 1 bis 5 SGB V nachzuweisen. Legt der pharmazeutische Unternehmer die erforderlichen Nachweise trotz Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nicht rechtzeitig oder nicht vollständig vor, gilt ein Zusatznutzen als nicht belegt. Wurde für ein Arzneimittel nach § 35a Abs. 1 Satz 4 SGB V keine therapeutische Verbesserung festgestellt, ist es in dem Beschluss nach Abs. 3 in die Festbetragsgruppe nach § 35 Abs. 1 SGB V mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Arzneimitteln einzuordnen (§ 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V). Ein Stellungnahmeverfahren gemäß § 35 Abs. 1b Satz 7 sowie Abs. 2 SGB V ist nicht durchzuführen (§ 35a Abs. 4 Satz 3 SGB V). Der Beschluss ist Teil der Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, § 94 Abs. 1 SGB V gilt nicht (§ 35a Abs. 3 Satz 6 SGB V).

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der G-BA in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Zulassungsinhaber Takeda Pharma Global Research and Development Centre (Europe) LTd. wurde am 12. Oktober 2011 bzw. 24. Oktober 2011 durch den G-BA aufgefordert, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt der Aufnahme des Arzneimittels Edarbi® 20/ 40/ 80 mg Tabletten mit dem Wirkstoff Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) in die große deutsche Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe), ein Dossier beim G-BA einzureichen. Ausbietungsdatum war der 15. Januar 2012.

Die Rechtsfolge der unternehmerischen Entscheidung, zum maßgeblichen Zeitpunkt auf die Übermittlung eines Dossiers zu verzichten, ist die Feststellung eines nicht belegten Zusatznutzens. Eine therapeutische Verbesserung bzw. pharmakologisch-therapeutische Nicht-Vergleichbarkeit, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, hat der pharmazeutische Unternehmer nicht reklamiert. Es wurde keine für die Therapie bedeutsame überlegene Wirksamkeit von dem einzugruppierenden Wirkstoff Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) gegenüber den anderen in der Festbetragsgruppe befindlichen Wirkstoffen verlässlich signifikant und klinisch relevant mittels direkt vergleichenden, randomisierten, klinischen Studien mit patientenrelevanten Endpunkten belegt.

Ob ein Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Arzneimitteln in einer bestehenden Festbetragsgruppe ist, ergibt sich unmittelbar aus der amtlichen ATC-Klassifikation nach § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V, wobei die Ebene 1 die anatomische, die Ebenen 2 bis 4 die therapeutische und die Ebene 5 die chemische Klassifikation widerspiegelt. Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) sowie alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 haben den identischen ATC-Code „C09CA“ auf der Ebene 4.

„Wirkstoffe sind pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar, wenn sie über einen vergleichbaren Wirkmechanismus hinaus eine Zulassung für ein gemeinsames Anwendungsgebiet oder mehrere Anwendungsgebiete besitzen.“ (4. Kapitel § 19 Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA). Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) mit den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 ist durch einen vergleichbaren Wirkmechanismus und das gemeinsame Anwendungsgebiet „Essenzielle Hypertonie“ gegeben.

Es besteht darüber hinaus auch eine chemische Verwandtschaft zwischen Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) und den anderen Wirkstoffen der Festbetragsgruppe. „Wirkstoffe sind chemisch verwandt, wenn sie eine vergleichbare chemische Grundstruktur aufweisen und sich durch eine räumliche Struktur auszeichnen, die eine spezifische Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung ermöglicht.“ (4. Kapitel § 18 VerfO des G-BA). Wie die anderen Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 weist Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) eine gemeinsame nicht-peptidische Biphenylimidazol-Struktur sowie eine gemeinsame molekulare räumliche Struktur auf, die die spezifische Interaktion Wirkstoff-Enzym ermöglicht.

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Feststellung eines Zusatznutzens von Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) und zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen. Er ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass ein Zusatznutzen von Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) nach § 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V als nicht belegt gilt, die Voraussetzungen nach § 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V erfüllt sind und demzufolge Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) in die Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 nach § 35a Abs. 4 Satz 1 i.V. m. § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr.2 SGB V (Festbetragsgruppenbildung) einzuordnen ist.

Von der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens nach § 35a Abs. 3 Satz 2 i.V. m. § 92 Abs. 3a SGB V zu der Feststellung, dass ein Zusatznutzen von Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) als nicht belegt gilt, kann abgesehen werden. Dies ergibt sich aus dem Sinn und Zweck des in § 92 Abs. 3a SGB V geregelten Stellungnahmeverfahrens. Das Verfahren dient vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen (vgl. Landessozialgericht Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.02.2008, Az.: L 7 B 112/07 KA ER). Dem vorliegenden Beschluss liegt indes keine materiell-inhaltliche Bewertung des Nutzens von Azilsartan medoxomil (als Kaliumsalz) nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zugrunde, die das Erfordernis der Durchführung eines Stellungnahmeverfahrens begründen könnte. Vielmehr vollzieht der G-BA mit seiner Entscheidung lediglich die bei Nichtvorlage eines Dossiers in § 35 a Abs. 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge nach, wonach in diesem Fall ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

3. Unterlagen zur Eingruppierung und Vergleichsgrößenberechnung

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Azilsartan (neu)	16,06	0	1	16,1
Azilsartan (neu)	32,11	0	1	32,1
Azilsartan (neu)	64,23	0	1	64,2

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Azilsartan (neu)	112,4	3	37,5

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerfO des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoff /-base	vorläufige Vergleichsgröße (vVG)	APF	Vergleichsgröße (VG) = vVG x APF
Azilsartan (neu)	37,5	1	37,5

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetriebsstufe 2

Festbetriebsgruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

orale, abgeteilte Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet:

essentielle Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM- Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Azilsartan (neu)	essentielle Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	1
Candesartan	essentielle Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	1
	Herzinsuffizienz bei Unverträglichkeit von ACE- Hemmer	kein Mustertext vorhanden		1	
Eprosartan	essentielle Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	1
Irbesartan	Diabetische Nephropathie im Rahmen der antihypertensiven Therapie	kein Mustertext vorhanden		1	1
	essentielle Hypertonie	kein Mustertext vorhanden		1	

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung:

orale, abgeteilte Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet:

essentielle Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Bfarm-Mustertexte)	Applikationsfaktor (APF) (Bfarm- Mustertexte)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Losartan	Diabetische Nephropathie im Rahmen der antihypertensiven Therapie essentielle Hypertonie Herzinsuffizienz bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmer Reduktion des Schlaganfallrisikos	kein Mustertext vorhanden kein Mustertext vorhanden kein Mustertext vorhanden kein Mustertext vorhanden	kein Mustertexte	1 1 1 1	1
Olmesartan	essentielle Hypertonie	kein Mustertext vorhanden	kein Mustertexte	1	1
Telmisartan	essentielle Hypertonie Kardiovaskuläre Prävention	kein Mustertext vorhanden kein Mustertext vorhanden	kein Mustertexte	1 1	1
Valsartan	essentielle Hypertonie Herzinsuffizienz bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmer Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt	kein Mustertext vorhanden kein Mustertext vorhanden kein Mustertext vorhanden	kein Mustertexte	1 2 2	1,5

Vergleichsgröße nach § 2 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Angiotensin-II-Antagonisten

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Azilsartan (neu) Azilsartan medoxomil Kalium-Salze (neu)	37,5
Candesartan Candesartan cilexetil	12,5
Eprosartan Eprosartan mesilat	600
Irbesartan	216,9
Losartan Losartan kalium	57,6
Olmesartan Olmesartan medoxomil	17,9
Telmisartan	62,4
Valsartan	222

Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Filmdoubletten, Kapseln, Doubletten *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragstufe: 2

Festbetraggruppe: Angiotensin-II-Antagonisten Gruppe 1

Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen

gemeinsames Anwendungsgebiet: essentielle Hypertonie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	essentielle Hypertonie	Diabetische Nephropathie im Rahmen der antihypertensiven Therapie	Herzsuffizienz bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmer	Nach einem vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt	Reduktion des Schlaganfallrisikos	Kardiovaskuläre Prävention
Azilsartan (neu)	x					
Candesartan	x		x			
Eprosartan	x					
Irbesartan	x	x				
Losartan	x	x	x		x	
Olmesartan	x					
Telmisartan	x					x
Valsartan	x		x	x		

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
9252973	EDARBI 20 mg Tabletten	28	TAB	Takeda	N1	18,57	32,40	,-
9252996	EDARBI 20 mg Tabletten	56	TAB	Takeda	N2	35,29	52,90	,-
9253004	EDARBI 20 mg Tabletten	98	TAB	Takeda	N3	59,20	82,21	,-
9253027	EDARBI 40 mg Tabletten	28	TAB	Takeda	N1	22,07	36,69	,-
9253033	EDARBI 40 mg Tabletten	56	TAB	Takeda	N2	42,06	61,19	,-
9253056	EDARBI 40 mg Tabletten	98	TAB	Takeda	N3	70,68	96,27	,-
9253079	EDARBI 80 mg Tabletten	28	TAB	Takeda	N1	27,29	43,09	,-
9253085	EDARBI 80 mg Tabletten	56	TAB	Takeda	N2	51,81	73,14	,-
9253116	EDARBI 80 mg Tabletten	98	TAB	Takeda	N3	87,14	116,44	,-

EDARBI 20 mg Tabletten

28 St TAKED

P9252973

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbietersnummer	31015
Name	Takeda Pharma GmbH
Kurzbezeichnung (LF)	TAKED
Listen-/Etikettenbez. (LF)	Takeda

Bereich	Hauptadresse
Straße	Viktoriaallee 3-5
Ort	52066 Aachen
Postfach	PF 101705
	52017 Aachen
Land	Deutschland (D)
Telefon	02 41/ 9 41-0
Telefax	02 41/ 9 41-22 22
Internet	www.takeda.de

Bereich	Auftragsannahme
Telefon	02 41/ 9 41-22 55
Telefax	02 41/ 9 41-22 50
E-Mail	auftragsannahme@takeda.de

EDARBI 20 mg Tabletten











28 St TAKED

P9252973

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Tabl. enthält:**

-  Azilsartan medoxomil, Kaliumsalz 21,34 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Azilsartan medoxomil 20 mg
-  entspricht: Azilsartan 16,06 mg
-  Mannitol (Hilfsstoff)
-  Fumarsäure (Hilfsstoff)
-  Natriumhydroxid (Hilfsstoff)
-  Hypolose (Hilfsstoff)
-  Croscarmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)

EDARBI 40 mg Tabletten











28 St TAKED

P9253027

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Tabl. enthält:**

-  Azilsartan medoxomil, Kaliumsalz 42,68 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Azilsartan medoxomil 40 mg
-  entspricht: Azilsartan 32,11 mg
-  Mannitol (Hilfsstoff)
-  Fumarsäure (Hilfsstoff)
-  Natriumhydroxid (Hilfsstoff)
-  Hyprollose (Hilfsstoff)
-  Croscarmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)

EDARBI 80 mg Tabletten











28 St TAKED

P9253079

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Inhaltsstoffe:**1 Tabl. enthält:**

-  Azilsartan medoxomil, Kaliumsalz 85,36 mg (Wirkstoff)
-  entspricht: Azilsartan medoxomil 80 mg
-  entspricht: Azilsartan 64,23 mg
-  Mannitol (Hilfsstoff)
-  Fumarsäure (Hilfsstoff)
-  Natriumhydroxid (Hilfsstoff)
-  Hyprolose (Hilfsstoff)
-  Croscarmellose natrium (Hilfsstoff)
-  Cellulose, mikrokristalline (Hilfsstoff)
-  Magnesiumdistearat (Hilfsstoff)

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 Therapieerfah-

rungen 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 Salzverlust

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

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 Serumkaliumspiegels 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 er-

folgen, 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 Hydratation 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich beschriebener Einzelfälle. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Edarbi 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40 und 80 mg Dosierungen berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßberkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhöe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel Erhöhter Kreatininspiegel Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)

Untersuchungen

Serumkreatinin

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhö-
hung war in randomisierten, placebo-kon-
trollierten Monotherapie-Studien nach der
Behandlung mit Edarbi ähnlich wie unter
Placebo. Die gleichzeitige Gabe von Edarbi
und Diuretika, wie Chlortalidon, führte zu
einem häufigeren Auftreten erhöhter Kreati-
ninspiegel. Diese Beobachtung stimmt mit
den Erfahrungen mit anderen Angiotensin-II-
Rezeptorantagonisten und Angiotensin kon-
vertierenden Enzymhemmern überein. Die
erhöhten Serum-Kreatininspiegel bei gleich-
zeitiger Gabe von Edarbi und Diuretika wa-
ren im Vergleich zur Monotherapie mit einer
höheren Blutdrucksenkung verbunden. Viele
der Serum-Kreatinin-Erhö-
hungen waren im
Laufe der weiteren Behandlung der Patien-
ten vorübergehend oder nicht-progressiv.
Nach Absetzen der Therapie war die Mehr-
zahl der Erhöhungen, die nicht während der
Behandlung zurückgegangen waren, rever-
sibel und die Serum-Kreatinin-Spiegel der
meisten Patienten kehrten wieder auf den
Baselinewert oder einen Wert nahe Baseline
zurück.

Harnsäure

Es wurden unter Edarbi im Mittel geringfü-
gige Erhöhungen der Serum-Harnsäure-
spiegel 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 beob-
achtet. Dieser Effekt wird auch bei anderen
Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldoste-
ron-Systems beobachtet.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen
ist zu erwarten, dass eine Überdosierung
von Edarbi sich hauptsächlich als sympto-
matische Hypotonie und als Schwindel ma-
nifestiert. In kontrollierten klinischen Studien
an gesunden Probanden wurden Dosierun-
gen 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 EIGEN-
SCHAFTEN**

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angio-
tensin-II-Antagonisten, rein
ATC-Code: C09CA09

Wirkmechanismus und Pharmakodynami-
sche Wirkungen

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug zur ora-
len 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 Ab-
schnitt 5.2). Angiotensin-II ist das primäre
vasoaktive Hormon des RAAS und bewirkt
unter anderem Vasokonstriktion, Aldoste-
ronsynthese und -freisetzung, Herzstimula-
tion 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 Angio-
tensin-II-Spiegel im Blut nicht aus, um die
antihypertensive Wirkung von Azilsartan
auszugleichen.

Essentielle Hypertonie

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

Edarbi wurde in zwei 6-wöchigen randomi-
sierten Doppelblindstudien mit Placebo und
aktiven Vergleichssubstanzen verglichen. In
der nachstehenden Tabelle werden für bei-
de Studien die erzielten Blutdrucksenkun-
gen im Vergleich zu Placebo auf Grundlage
der mittleren Blutdruckwerte bei 24-Stun-
den-Blutdruckmonitoring (ABPM) und klini-
schen Blutdruckmessungen am Ende des
Dosierungsintervalls dargestellt. Außerdem
wurde unter Edarbi 80 mg eine signifikant
höhere Senkung des SYS als unter den
zugelassenen Höchstdosen von Olmesar-
tanmedoxomil und Valsartan erreicht.

Siehe Tabelle unten

In diesen beiden Studien gehörten Schwin-
del, 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 blutdruck-
senkende Wirkung unter Edarbi bei Lang-
zeitbehandlung aufrechterhalten. Unter
Edarbi kam Reizhusten seltener vor (1,2 %)
als unter Ramipril (8,2 %).

	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 (Olmesartanmed-
oxomil und Valsartan) zwangstitriert.

Edarbi® 20 mg Tabletten

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 niedrigen 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 auf 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 hydrolysiert. Beruhend auf *in vitro* Studien, ist die Carboxymethylenbutenolidase an der Hydrolyse im Darm und in der Leber beteiligt. Des Weiteren sind Plasmaesterasen an der Hydrolyse von Azilsartanmedoxomil zu Azilsartan beteiligt.

Resorption

Die geschätzte absolute orale Bioverfügbarkeit von Azilsartanmedoxomil beträgt basie-

rend 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 klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

Leberfunktionsstörung:

Die Anwendung von Edarbi für bis zu 5 Tagen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung führte zu einem leichten Anstieg der Azilsartan-Exposition (AUC um das 1,3 bis 1,6fache 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-Blisterverpackungen mit Trockenmittel.

Packungsgrößen:

Eine Blisterpackung enthält 14 Tabletten.

14, 28, 56 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/1/11/734/001–004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung:
7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2011

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

28 Tabletten
56 Tabletten
98 Tabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3–5
52066 Aachen
Telefon: 0800 825 332 5
Telefax: (0241) 941 27 48
eMail: medinfo@takeda.de

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Edarbi 40 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 40 mg Azilsartanmedomil (als Kalium).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weißer 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 Salzverlust

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

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 Serumkaliumspiegels 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 er-

Edarbi® 40 mg Tabletten



folgen, 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 hydrolisiert (siehe Abschnitt 5.2). *In vitro* Studien zeigten, dass Wechselwirkungen aufgrund einer Esterasehemmung unwahrscheinlich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

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

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

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

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

Stillzeit

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

Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

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

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

Mit Hinsicht auf die pharmakodynamischen Eigenschaften ist zu erwarten, dass Azilsartanmedoxomil vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben sollte. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass während der Behandlung mit einem antihypertensiven Arzneimittel mitunter Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus einer gepoolten Analyse von Daten (40 und 80 mg Dosierung) werden unten gemäß Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgelistet. Diese werden nach Häufigkeit wie folgt eingestuft: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich beschriebener Einzelfälle. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Edarbi 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40 und 80 mg Dosierungen berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhöe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinaspiegel Erhöhter Kreatininspiegel Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)

Untersuchungen

Serumkreatinin

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhö-
hung war in randomisierten, placebo-kon-
trollierten Monotherapie-Studien nach der
Behandlung mit Edarbi ähnlich wie unter
Placebo. Die gleichzeitige Gabe von Edarbi
und Diuretika, wie Chlortalidon, führte zu
einem häufigeren Auftreten erhöhter Kreati-
ninspiegel. Diese Beobachtung stimmt mit
den Erfahrungen mit anderen Angiotensin-II-
Rezeptorantagonisten und Angiotensin kon-
vertierenden Enzymhemmern überein. Die
erhöhten Serum-Kreatininspiegel bei gleich-
zeitiger Gabe von Edarbi und Diuretika wa-
ren im Vergleich zur Monotherapie mit einer
höheren Blutdrucksenkung verbunden. Viele
der Serum-Kreatinin-Erhö-
hungen waren im Laufe der weiteren Behand-
lung vorübergehend oder nicht-progressiv.
Nach Absetzen der Therapie war die Mehr-
zahl der Erhöhungen, die nicht während der
Behandlung zurückgegangen waren, reversi-
bel und die Serum-Kreatinin-Spiegel der
meisten Patienten kehrten wieder auf den
Baselinewert oder einen Wert nahe Baseline
zurück.

Harnsäure

Es wurden unter Edarbi im Mittel geringfü-
gige Erhöhungen der Serum-Harnsäure-
spiegel 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 beob-
achtet. Dieser Effekt wird auch bei anderen
Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldoste-
ron-Systems beobachtet.

4.9 Überdosierung

Symptome

Aufgrund pharmakologischer Überlegungen
ist zu erwarten, dass eine Überdosierung
von Edarbi sich hauptsächlich als sympto-
matische Hypotonie und als Schwindel ma-
nifestiert. In kontrollierten klinischen Studien
an gesunden Probanden wurden Dosierun-
gen 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 EIGEN-
SCHAFTEN**

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angio-
tensin-II-Antagonisten, rein
ATC-Code: C09CA09

Wirkmechanismus und Pharmakodynami-
sche Wirkungen

Azilsartanmedoxomil ist ein Prodrug zur ora-
len 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 Ab-
schnitt 5.2). Angiotensin-II ist das primäre
vasoaktive Hormon des RAAS und bewirkt
unter anderem Vasokonstriktion, Aldoste-
ronsynthese und -freisetzung, Herzstimula-
tion 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 Angio-
tensin-II-Spiegel im Blut nicht aus, um die
antihypertensive Wirkung von Azilsartan
auszugleichen.

Essentielle Hypertonie

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

Edarbi wurde in zwei 6-wöchigen randomi-
sierten Doppelblindstudien mit Placebo und
aktiven Vergleichssubstanzen verglichen. In
der nachstehenden Tabelle werden für bei-
de Studien die erzielten Blutdrucksenkun-
gen im Vergleich zu Placebo auf Grundlage
der mittleren Blutdruckwerte bei 24-Stun-
den-Blutdruckmonitoring (ABPM) und klini-
schen Blutdruckmessungen am Ende des
Dosierungsintervalls dargestellt. Außerdem
wurde unter Edarbi 80 mg eine signifikant
höhere Senkung des SYS als unter den
zugelassenen Höchstdosen von Olmesar-
tanmedoxomil und Valsartan erreicht.

Siehe Tabelle unten

In diesen beiden Studien gehörten Schwin-
del, 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 blutdruck-
senkende Wirkung unter Edarbi bei Lang-
zeitbehandlung aufrechterhalten. Unter
Edarbi kam Reizhusten seltener vor (1,2 %)
als unter Ramipril (8,2 %).

	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 (Olmesartanmed-
oxomil und Valsartan) zwangstitrirt.

Edarbi® 40 mg Tabletten



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 niedrigen 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 auf 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 hydrolysiert. Beruhend auf *in vitro* Studien, ist die Carboxymethylenbutenolidase an der Hydrolyse im Darm und in der Leber beteiligt. Des Weiteren sind Plasmaesterasen an der Hydrolyse von Azilsartanmedoxomil zu Azilsartan beteiligt.

Resorption

Die geschätzte absolute orale Bioverfügbarkeit von Azilsartanmedoxomil beträgt basie-

rend 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 +96% beobachtet. Keine Erhöhung (+5%) wurde bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung

unter Hämodialyse beobachtet. Es liegen jedoch keine klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

Leberfunktionsstörung:

Die Anwendung von Edarbi für bis zu 5 Tagen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung führte zu einem leichten Anstieg der Azilsartan-Exposition (AUC um das 1,3 bis 1,6fache 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-Blisterverpackungen mit Trockenmittel.

Packungsgrößen:
Eine Blisterpackung enthält 14 Tabletten.

14, 28, 56 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/1/11/734/005-008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung:
7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2011

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

28 Tabletten
56 Tabletten
98 Tabletten
Klinikpackung mit 14 Tabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen
Telefon: 0800 825 332 5
Telefax: (0241) 941 27 48
eMail: medinfo@takeda.de

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

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 Therapieerfah-

rungen 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 Salzverlust

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

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 geeigneterem Sicherheitsprofil für Schwangere er-

folgen, 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 Hydratation 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), einschließlich beschriebener Einzelfälle. Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. In einer placebo-kontrollierten Studie wurden Nebenwirkungen unter Edarbi 20 mg mit einer ähnlichen Häufigkeit wie unter den 40 und 80 mg Dosierungen berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 Angioödem, einschließlich zirkumorales Ödem und periorbitales Ödem, bei Patienten unter Edarbi beobachtet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhöe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Müdigkeit Peripheres Ödem
Untersuchungen	Häufig Gelegentlich	Erhöhte Kreatinphosphokinaspiegel Erhöhter Kreatininspiegel Erhöhter Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)

Untersuchungen

Serumkreatinin

Die Häufigkeit einer Serum-Kreatinin-Erhö-
hung 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-Erhö-
hungen waren im Laufe der weiteren Behandlung der Patienten vorübergehend oder nicht-progressiv. Nach Absetzen der Therapie war die Mehrzahl der Erhöhungen, die nicht während der Behandlung zurückgegangen waren, reversibel und die Serum-Kreatinin-Spiegel der meisten Patienten kehrten wieder auf den Baselinewert oder einen Wert nahe Baseline zurück.

Harnsäure

Es wurden unter Edarbi im Mittel geringfügige Erhöhungen der Serum-Harnsäurespiegel beobachtet (10,8 µmol/l) verglichen mit Placebo (4,3 µmol/l).

Hämoglobin und Hämatokrit

Ein geringer Abfall des Hämoglobins und Hämatokrits (mittlerer Abfall von ca. 3 g/l bzw. 1 Volumenprozent) wurde in placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien beobachtet. Dieser Effekt wird auch bei anderen Hemmern des 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 % ≥75 Jahre); 67 % hatten eine nicht-schwarze und 19 % eine schwarze Hautfarbe.

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

Siehe Tabelle unten

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 %).

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

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

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

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

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

Edarbi® 80 mg Tabletten



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 niedrigen 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 auf 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 hydrolysiert. Beruhend auf *in vitro* Studien, ist die Carboxymethylenbutenolidase an der Hydrolyse im Darm und in der Leber beteiligt. Des Weiteren sind Plasmaesterasen an der Hydrolyse von Azilsartanmedoxomil zu Azilsartan beteiligt.

Resorption

Die geschätzte absolute orale Bioverfügbarkeit von Azilsartanmedoxomil beträgt basie-

rend 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 klinischen Erfahrungen bei Patienten mit schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung vor (siehe Abschnitt 4.2). Azilsartan lässt sich durch Hämodialyse nicht aus dem Blutkreislauf entfernen.

Leberfunktionsstörung:

Die Anwendung von Edarbi für bis zu 5 Tagen bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mäßiger (Child-Pugh B) Leberfunktionsstörung führte zu einem leichten Anstieg der Azilsartan-Exposition (AUC um das 1,3 bis 1,6fache 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 14 Tabletten.

28, 56 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/1/11/734/009-011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung:
7. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2011

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

28 Tabletten
56 Tabletten
98 Tabletten

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda Pharma GmbH
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen
Telefon: 0800 825 332 5
Telefax: (0241) 941 27 48
eMail: medinfo@takeda.de

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

4. Dokumentation des Verfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Esther Brunschier
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838232

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
esther.brunschier@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

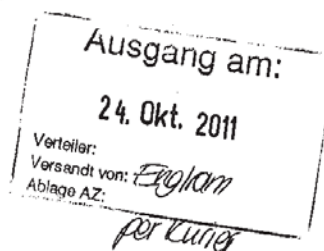
Unser Zeichen:
Bru

Datum:
24. Oktober 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 08, 10596 Berlin

Takeda Pharma GmbH
Herr Sandtmann
– Market Access –

Viktoriaallee 3 - 5
52066 Aachen



Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-023, Azilsartan zur Behandlung der essentiellen Hypertonie

Sehr geehrter Herr Sandtmann,

mit Schreiben vom 21.07.2011, eingegangen am 25.07.2011, haben Sie eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt. Das von der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführte Beratungsgespräch fand am 14.09.2011 statt. Mit Schreiben vom 12.10.2011 haben wir Ihnen die vorläufige Fassung der Niederschrift zu dem Beratungsgespräch übermittelt.

Mit Schreiben vom 17.10.2011 haben Sie dem G-BA mitgeteilt, dass es von Ihrer Seite keine inhaltlichen Änderungsvorschläge bezüglich der vorläufigen Fassung der Niederschrift gibt. In der Anlage erhalten Sie die finalisierte Niederschrift zu dem Beratungsgespräch.

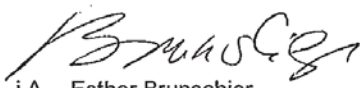
Bitte beachten Sie, dass die im Rahmen einer Beratung erteilten Auskünfte nicht verbindlich sind. Sie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung erforderlich macht (5. Kapitel § 6 Verfahrensordnung des G-BA). Die Beratungsergebnisse können nicht unmittelbar auf die Bewertung zukünftiger Verfahren übertragen werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

Gemäß § 11 Absatz 3 VerfO des G-BA fordern wir Sie auf, rechtzeitig, d.h. spätestens zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens eines Arzneimittels mit dem Wirkstoff Azilsartan in Deutschland, ein vollständiges Dossier beim G-BA einzureichen. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II des 5. Kapitels der VerfO des G-BA zu verwenden.

Wir hoffen, dass das Beratungsgespräch für Sie hilfreich war, und stehen Ihnen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



i.A. Esther Brunschier
Referentin

Anlage

5. Verfahrensablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
12./13. Sitzung der Arbeitsgruppe „§ 35a“	02. August 2011 16. August 2011	Beratung über die Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
40. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	13. September 2011	Beratung und Konsentierung der Beantwortung der Fragen aus der Beratungsanforderung
24. Sitzung der Arbeitsgruppe „§ 35a“	17. Januar 2012	Information: Kein Eingang eines Dossiers für Azilsartan medoxomil zum maßgeblichen Zeitpunkt
51. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	06. März 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
45. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	15. März 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII Arzneimittel-Richtlinie und Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Angiotensin-II-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 15. März 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess