

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 20 mg comprimidos
Edarbi 40 mg comprimidos
Edarbi 80 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Edarbi 20 mg comprimidos

Cada comprimido contém 20 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio).

Edarbi 40 mg comprimidos

Cada comprimido contém 40 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio).

Edarbi 80 mg comprimidos

Cada comprimido contém 80 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Edarbi 20 mg comprimidos

Comprimido branco a esbranquiçado redondo, 6,0 mm de diâmetro, com “ASL” gravado numa das faces e “20” gravado na outra face.

Edarbi 40 mg comprimidos

Comprimido branco a esbranquiçado redondo, 7,6 mm de diâmetro, com “ASL” gravado numa das faces e “40” gravado na outra face.

Edarbi 80 mg comprimidos

Comprimido branco a esbranquiçado redondo, 9,6 mm de diâmetro, com “ASL” gravado numa das faces e “80” gravado na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Edarbi é indicado para o tratamento da hipertensão essencial em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada em adultos é de 40 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada até um máximo de 80 mg uma vez ao dia nos doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com a dose mais baixa.

O efeito anti-hipertensor perto do máximo torna-se visível ao fim de 2 semanas, com os efeitos máximos atingidos às 4 semanas.

Se a pressão arterial não for adequadamente controlada com o Edarbi isoladamente, pode obter-se uma redução adicional da pressão arterial quando este tratamento é administrado concomitantemente com

outros medicamentos anti-hipertensores, incluindo diuréticos (tais como clorotalidona e hidroclorotiazida) e bloqueadores dos canais do cálcio (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário um ajuste inicial da dose com o Edarbi nos doentes idosos (ver secção 5.2), ainda que possa ser ponderada a possibilidade de administração de 20 mg como dose inicial nos indivíduos muito idosos (≥ 75 anos) que possam estar em risco de hipotensão.

Compromisso renal

Recomenda-se precaução em doentes hipertensos com compromisso renal grave e doença renal de fase terminal dado que não há experiência de utilização do Edarbi nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2). A hemodiálise não remove o azilsartan da circulação sistémica.

Não é necessário um ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Afeção hepática

O Edarbi não foi estudado em doentes com afeção hepática grave e, por conseguinte, a sua utilização não é recomendada neste grupo de doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Dado que é limitada a experiência de utilização do Edarbi em doentes com afeção hepática ligeira a moderada, recomenda-se uma monitorização estreita e deve ser ponderada a possibilidade de administração de 20 mg como dose inicial (ver secção 5.2).

Depleção do volume intravascular

Para os doentes com possível depleção do volume intravascular ou depleção do sal (por exemplo, doentes com vómitos, diarreia ou a tomar doses altas de diuréticos), o Edarbi deve ser iniciado sob supervisão médica estreita e deve ser ponderada a possibilidade de administração de 20 mg como dose inicial (ver secção 4.4).

População de raça negra

Não é necessário um ajuste da dose na população de raça negra, apesar de se observarem reduções mais pequenas da pressão arterial em comparação com a população de raça não-negra (ver secção 5.1). Isto foi, de um modo geral, verdadeiro para outros antagonistas dos recetores da angiotensina II (AT₁) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Consequentemente, a titulação ascendente do Edarbi e a terapêutica concomitante podem ser necessárias com mais frequência para o controlo da pressão arterial nos doentes de raça negra.

População pediátrica

Edarbi não é indicado para utilização em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade. Os dados atualmente disponíveis em crianças ou adolescentes com idade entre os 6 e menos de 18 anos são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser realizada qualquer recomendação sobre a posologia. A segurança e eficácia do Edarbi em crianças com menos de 6 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Edarbi é para utilização por via oral e pode ser tomado com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- No segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- O uso concomitante de Edarbi com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sistema renina-angiotensina-aldosterona ativado (SRAA)

Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do SRAA (por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal grave ou estenose da artéria renal), o tratamento com medicamentos que afetam este sistema, como os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II, foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria e, raramente, a insuficiência renal aguda. Não pode ser excluída a possibilidade de efeitos semelhantes com o Edarbi.

Recomenda-se precaução em doentes hipertensos com insuficiência renal grave, insuficiência cardíaca congestiva ou estenose da artéria renal dado que não há experiência de utilização do Edarbi nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

A redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiomiopatia isquémica ou doença cerebrovascular isquémica pode conduzir a enfarte do miocárdio ou a acidente vascular cerebral.

Duplo bloqueio do SRAA

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Transplante renal

Atualmente, não existe experiência com a utilização do Edarbi em doentes que foram recentemente submetidos a um transplante renal.

Afeção hepática

O Edarbi não foi estudado em doentes com afeção hepática grave e, por conseguinte, a sua utilização não é recomendada neste grupo de doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Hipotensão em doentes com depleção do volume e /ou sal

Em doentes com depleção marcada do volume e/ou sal (por exemplo, doentes com vômitos, diarreia ou toma de doses altas de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento com o Edarbi. A hipovolemia deve ser corrigida antes da administração do Edarbi ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica estreita e deve ser ponderada a possibilidade de administração de 20 mg como dose inicial.

Hiperaldosteronismo primário

Os doentes com hiperaldosteronismo primário não respondem geralmente aos medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do SRAA. Assim, não se recomenda o uso de Edarbi nestes doentes.

Hipercaliemia

Com base na experiência da utilização de outros medicamentos que afetam o SRAA, a utilização concomitante do Edarbi com diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que possam aumentar os níveis de potássio (por exemplo, heparina) pode levar a aumentos do potássio sérico em doentes hipertensos (ver secção 4.5). Em idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos e/ou em doentes com outras comorbilidades, o risco de hipercaliemia, que pode ser fatal, aumenta. A monitorização do potássio deve ser efetuada conforme adequado.

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (CMHO).

Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAII) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Lítio

Tal como sucede com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, não se recomenda a associação de lítio e Edarbi (ver secção 4.5).

Edarbi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Utilização concomitante não recomendada

Lítio

Durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina foram referidos aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade. Pode ocorrer um efeito semelhante com antagonistas dos recetores da angiotensina II. Devido à falta de experiência com a utilização concomitante de azilsartan medoxomilo e lítio, não se recomenda esta associação. Caso a associação seja necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Precaução necessária com a utilização concomitante

Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos

Quando os antagonistas dos recetores da angiotensina II são administrados simultaneamente com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/dia) e AINEs não seletivos), pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensor. Além disso, a utilização concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e AINEs pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal e a um aumento no potássio sérico. Por conseguinte, recomenda-se uma hidratação adequada e uma monitorização da função renal no início do tratamento.

Diuréticos poupadores do potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que podem aumentar os níveis de potássio

A utilização concomitante de diuréticos poupadores do potássio, suplementos do potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos (por exemplo, heparina) pode aumentar os níveis séricos do potássio. A monitorização do potássio sérico deve ser efetuada conforme necessário (ver secção 4.4).

Informações adicionais

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e

função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Não foram notificadas interações clinicamente significativas em estudos do azilsartan medoxomilo ou do azilsartan administrado com amlodipina, antiácidos, clorotalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, cetoconazol, metformina e varfarina. Após administração com uma mistura de substratos indicadores do citocromo P450 (CYP), não foram observadas interações medicamentosas clinicamente significativas com cafeína (CYP1A2), tolbutamida (CYP2C9), dextrometorfano (CYP2D6) ou midazolam (CYP3A4).

O azilsartan medoxomilo é rapidamente hidrolisado na sua fração ativa pelas esterases do trato gastrointestinal e/ou durante a absorção do fármaco (ver secção 5.2). Estudos *in vitro* indicaram que é improvável a ocorrência de interações baseadas na inibição das esterases.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4).

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Não existem dados decorrentes da utilização do azilsartan medoxomilo em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina durante o 1.º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de medicamentos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com os antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em seres humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3).

No caso da exposição aos antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio.

Os lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de azilsartan medoxomilo durante a amamentação, a terapêutica com o Edarbi não é recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja melhor estabelecido, particularmente enquanto estiverem a amamentar recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do azilsartan medoxomilo na fertilidade humana. Estudos não-clínicos demonstraram que o azilsartan não afeta a fertilidade masculina ou feminina no rato (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de azilsartan medoxomilo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, quando utilizando qualquer anti-hipertensor deve ter-se em atenção que podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Edarbi nas doses de 20, 40 ou 80 mg foi avaliado em termos de segurança em estudos clínicos com doentes adultos tratados durante até 56 semanas. Nestes estudos clínicos, as reações adversas associadas ao tratamento com o Edarbi foram, na sua maioria, ligeiras ou moderadas, com uma incidência global semelhante ao placebo. As tonturas constituíram a reação adversa mais frequente. A incidência das reações adversas com este tratamento não foi afetada pelo sexo, idade ou raça. Num estudo controlado por placebo, as reações adversas foram notificadas numa frequência similar para Edarbi na dose de 20 mg, assim como para as doses de 40 mg e 80 mg.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas baseadas nos dados agregados (doses de 40 e 80 mg) são apresentadas abaixo, de acordo com as classes de sistema de órgãos e termos preferenciais. Estão classificadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10.000$), incluindo notificações isoladas. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

| Classe de sistemas de órgãos | Frequência | Reação adversa |
|--|------------------------------------|--|
| Doenças do sistema nervoso | Frequentes | Tonturas |
| Vasculopatias | Pouco frequentes | Hipotensão |
| Doenças gastrointestinais | Frequentes Pouco frequentes | Diarreia Náuseas |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | Pouco frequentes Raras | Erupção cutânea, prurido Angioedema |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos | Pouco frequentes | Espasmos musculares |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Pouco frequentes | Fadiga Edema periférico |
| Exames complementares de diagnóstico | Frequentes Pouco frequentes | Aumento da creatinina fosfoquinase plasmática Aumento da creatinina plasmática Aumento do ácido úrico plasmático / Hiperuricemia |

Descrição das reações adversas selecionadas

Quando o Edarbi foi administrado concomitantemente com a clorotalidona, as frequências da creatinina sanguínea e da hipertensão aumentaram e passaram de pouco frequentes para frequentes.

Quando o Edarbi foi administrado concomitantemente com a amlodipina, a frequência do edema periférico aumentou e passou de pouco frequente para frequente, mas foi mais baixa do que a amlodipina isoladamente.

Exames complementares de diagnóstico

Creatinina sérica

A incidência de aumentos da creatinina sérica após o tratamento com o Edarbi foi semelhante ao placebo nos estudos aleatorizados em monoterapia controlados por placebo. A administração concomitante do Edarbi com diuréticos, como a clorotalidona, resultou num aumento da incidência dos aumentos da creatinina, uma observação consistente com a de outros antagonistas dos recetores da angiotensina II e inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Os aumentos da creatinina sérica durante a administração concomitante do Edarbi com diuréticos foram associados a maiores reduções da pressão arterial em comparação com um único medicamento. Muitos destes aumentos foram transitórios ou não-progressivos enquanto os doentes continuaram a receber o tratamento. Após a descontinuação do tratamento, a maioria dos aumentos que não desapareceram durante o tratamento foi reversível, tendo os níveis de creatinina da maior parte dos doentes regressado aos valores de nível basal ou aos valores perto do nível basal.

Ácido úrico

Foram observados com Edarbi ligeiros aumentos médios de ácido úrico sérico (10,8 $\mu\text{mol/l}$) em comparação com placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobina e hematócrito

Observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 3 g/l e 1% de volume, respetivamente) em estudos de monoterapia controlados por placebo. Este efeito é também observado com outros inibidores do SRAA.

População pediátrica

Foi realizado um estudo clínico sobre a segurança e eficácia de Edarbi em crianças e adolescentes com idade entre os 6 e menos de 18 anos (ver secção 5.1). O perfil de segurança global de Edarbi na população pediátrica foi consistente com o perfil de segurança conhecido em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Com base em considerações farmacológicas, o mais provável é que a principal manifestação de uma sobredosagem seja hipotensão sintomática e tonturas. Durante estudos clínicos controlados em indivíduos adultos saudáveis, foram administradas doses uma vez ao dia até 320 mg de azilsartan medoxomilo durante 7 dias e foram bem toleradas.

Tratamento

No caso da ocorrência de hipotensão sintomática, deve ser implementado um tratamento de suporte e os sinais vitais monitorizados.

O azilsartan não é removido por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, antagonistas da angiotensina II, simples, código ATC: C09CA09.

Mecanismo de ação

O azilsartan medoxomilo é um pró-fármaco oralmente ativo que é rapidamente convertido na fração ativa, o azilsartan, que antagoniza seletivamente os efeitos da angiotensina II ao bloquear a sua ligação ao recetor AT₁ em múltiplos tecidos (ver secção 5.2). A angiotensina II é o principal agente pressor do SRAA, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e libertação da aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal do sódio.

O bloqueio do recetor AT₁ inibe o *feedback* regulador negativo da angiotensina II na secreção da renina, mas os aumentos resultantes na atividade da renina plasmática e níveis circulantes da angiotensina II não eliminam o efeito anti-hipertensor do azilsartan.

Hipertensão essencial

Em sete estudos controlados em dupla ocultação, foi avaliado um total de 5941 doentes adultos (3672 com Edarbi, 801 com placebo e 1468 com medicamento de comparação ativo). Globalmente, 51% dos doentes eram do sexo masculino e 26% tinham idade igual ou superior a 65 (5% ≥ 75 anos); 67% eram de raça branca e 19% eram de raça negra.

O Edarbi foi comparado com placebo e medicamentos de comparação ativos em dois estudos aleatorizados de 6 semanas de dupla ocultação. As reduções da pressão arterial comparadas com placebo baseadas na pressão arterial média de 24 horas por monitorização da pressão arterial em ambulatório (MPAA) e medições de pressão arterial clínicas são mostradas na tabela abaixo para ambos os estudos. Adicionalmente, Edarbi 80 mg resultou em reduções significativamente maiores da PAS do que as doses mais altas aprovadas de olmesartan medoxomilo e valsartan.

| | Placebo | Edarbi 20 mg | Edarbi 40 mg# | Edarbi 80 mg# | OLM-M 40 mg# | Valsartan 320 mg# |
|---|---------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|----------------------|
| Objetivo primário: PAS média 24 horas: alteração LS média do nível basal (NB) à semana 6 (mm Hg) | | | | | | |
| Estudo 1 | | | | | | |
| Alteração relativamente ao NB | -1,4 | -12,2 * | -13,5 * | -14,6 *† | -12,6 | - |
| Estudo 2 | | | | | | |
| Alteração relativamente ao NB | -0,3 | - | -13,4 * | -14,5 *† | -12,0 | -10,2 |
| Principal objetivo secundário: PAS clínica: alteração LS média do nível basal (NB) à semana 6 (mm Hg) (LOCF) | | | | | | |
| Estudo 1 | | | | | | |
| Alteração relativamente ao NB | -2,1 | -14,3 * | -14,5 * | -17,6 * | -14,9 | - |
| Estudo 2 | | | | | | |
| Alteração relativamente ao NB | -1,8 | - | -16,4 *† | -16,7 *† | -13,2 | -11,3 |

OLM-M = olmesartan medoxomilo, LS = mínimos quadrados, LOCF = última observação realizada

* Diferença significativa *versus* placebo a um nível de 0,05 no âmbito da análise gradual.

† Diferença significativa *versus* medicamento(s) de comparação a um nível de 0,05 no âmbito da análise gradual.

Dose máxima alcançada no estudo 2. As doses foram tituladas na semana 2 de 20 para 40 mg e 40 para 80 mg no caso do Edarbi, e de 20 para 40 mg e 160 para 320 mg, respetivamente, no caso do olmesartan medoxomilo e do valsartan

Nestes dois estudos, os acontecimentos adversos clinicamente importantes e mais frequentes incluíram tonturas, cefaleias e dislipidémia. Respetivamente para Edarbi, olmesartan medoxomilo e valsartan, as

tonturas foram observadas numa incidência de 3,0%, 3,3% e 1,8%, as cefaleias numa incidência de 4,8%, 5,5% e 7,6% e a dislipidemia numa incidência de 3,5%, 2,4% e 1,1%.

Em estudos de comparação ativos tanto com valsartan ou ramipril, o efeito redutor da pressão arterial com Edarbi foi mantido durante o tratamento a longo prazo. O Edarbi teve uma incidência mais baixa de tosse (1,2%) em comparação com o ramipril (8,2%).

O efeito anti-hipertensor do azilsartan medoxomilo ocorreu nas primeiras 2 semanas de dosagem, com a obtenção do efeito total ao fim de 4 semanas. O efeito redutor da pressão arterial do azilsartan medoxomilo foi também mantido ao longo do intervalo de dosagem de 24 horas. As razões entre os valores máximos e mínimos corrigidas por placebo para a PAS e a PAD foram de aproximadamente 80% ou mais elevadas.

Não se observou exacerbação da hipertensão após a cessação abrupta da terapêutica com o Edarbi após 6 meses de tratamento.

Não se observaram diferenças globais a nível da segurança e eficácia entre os doentes idosos e os doentes mais novos. Porém, não pode ser excluída uma maior sensibilidade aos efeitos redutores da pressão arterial em alguns idosos (ver secção 4.2). Tal como sucede com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II e inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o efeito anti-hipertensor foi mais baixo nos doentes da raça negra (habitualmente uma população de renina reduzida).

A administração concomitante de Edarbi 40 e 80 mg com um bloqueador dos canais do cálcio (amlodipina) ou um diurético do tipo tiazida (clorotalidona) resultou em reduções adicionais da pressão arterial em comparação com o outro anti-hipertensor isoladamente. Os acontecimentos adversos dependentes da dose, incluindo tonturas, hipotensão e aumentos da creatinina, foram mais frequentes com a administração concomitante do diurético em comparação com o Edarbi isoladamente, ao passo que a hipocalcemia foi menos frequente em comparação com o diurético isoladamente.

Atualmente, desconhecem-se quais são os efeitos benéficos do Edarbi na mortalidade, morbidade cardiovascular e lesões dos órgãos-alvo.

Efeito na repolarização cardíaca

Foi realizado um cuidadoso estudo do QT/QTc para avaliar o potencial do azilsartan medoxomilo no prolongamento do intervalo de QT/QTc em indivíduos saudáveis. Não se obteve evidência de prolongamento do intervalo QT/QTc numa dose de 320 mg de azilsartan medoxomilo.

Informações adicionais

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercalemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

População pediátrica

Os efeitos anti-hipertensores de azilsartan medoxomilo foram avaliados num estudo de Fase 3, aleatorizado, de dupla ocultação, em crianças ou adolescentes com idade entre os 6 e menos de 18 anos com hipertensão primária ou secundária. Este estudo envolveu uma fase de tratamento de 6 semanas, em dupla ocultação, aleatorizada (Fase DB), seguida de uma fase de 2 semanas de retirada controlada por placebo, em dupla ocultação, aleatorizada (Fase WD). Na Fase DB, os participantes foram aleatorizados (1:1:1:1) para os seguintes grupos: azilsartan medoxomilo 10 mg, 20 mg e 40 mg/80 mg (com base no peso corporal do participante) ou losartan. Todos os doentes começaram com o tratamento de 10 mg durante 2 semanas; subsequentemente, os doentes ou continuaram com 10 mg ou tiveram um aumento de dose para 20, 40 ou 80 mg. Na Fase WB, os participantes foram aleatorizados (1:1) para continuarem a tomar o tratamento ativo anteriormente atribuído ou mudarem para placebo. Este estudo também incluiu uma extensão de 44 semanas, em regime aberto (Fase OL), na qual todos os participantes receberam azilsartan medoxomilo ou azilsartan medoxomilo e outras medicações anti-hipertensoras conforme necessário num algoritmo de dose titulada para o alvo de pressão arterial.

Na Fase DB de 6 semanas, 162 participantes receberam azilsartan medoxomilo. Na Fase WD de 2 semanas, 77 participantes receberam azilsartan medoxomilo e 103 participantes receberam placebo. Na Fase OL de 44 semanas, 156 participantes receberam apenas azilsartan medoxomilo e 41 participantes receberam azilsartan medoxomilo e outros anti-hipertensores.

No período de retirada de 2 semanas, houve uma perda de controlo da pressão arterial em participantes aleatorizados que receberam placebo, enquanto que os participantes que se mantiveram com azilsartan medoxomilo tiveram controlo estável da pressão arterial. A diferença na alteração média de pressão arterial diastólica na posição sentada da Semana 6 à Semana 8 nos participantes tratados com azilsartan medoxomilo versus placebo foi de -5,42 mmHg (IC de 95%, -7,29 a -3,55 mmHg; $p < 0,001$). A percentagem de participantes que alcançaram a pressão arterial alvo (definida como percentil < 90 para a idade, sexo e altura) na Semana 8 (semana 2 do período de retirada) foi significativamente mais elevada com o tratamento com azilsartan medoxomilo em comparação com placebo. Os participantes que foram tratados com azilsartan medoxomilo (todas as doses agrupadas) apresentaram uma maior alteração estatisticamente significativa na PAD média na posição sentada desde a situação basal até à Semana 6, em comparação com os participantes tratados com losartan. O efeito de azilsartan medoxomilo manteve-se consistente ao longo do tempo durante a fase de regime aberto.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a administração oral, o azilsartan medoxomilo é rapidamente hidrolisado na fração ativa azilsartan no aparelho gastrointestinal e/ou durante a absorção. Com base em estudos *in vitro*, a carboximetilbutenolidase está envolvida na hidrólise que ocorre no intestino e no fígado. Adicionalmente, as esterasas plasmáticas estão também envolvidas na hidrólise do azilsartan medoxomilo a azilsartan.

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta estimada do azilsartan medoxomilo baseada em níveis plasmáticos do azilsartan é de cerca de 60%. Após a administração oral do azilsartan medoxomilo, o pico de concentrações plasmáticas (C_{max}) do azilsartan é alcançado no espaço de 1,5 a 3 horas. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade do azilsartan (ver secção 4.2).

Distribuição

O volume de distribuição do azilsartan é de cerca de 16 litros. O azilsartan liga-se numa elevada proporção às proteínas plasmáticas (> 99%), sobretudo albumina sérica. A ligação proteica é constante em concentrações plasmáticas do azilsartan bem acima do intervalo alcançado com doses recomendadas.

Biotransformação

O azilsartan é metabolizado em dois metabolitos primários. O principal metabolito no plasma é formado pela *O*-desalquilação, referido como o metabolito M-II, e o metabolito menor é formado pela descarboxilação, referido como o metabolito M-I. As exposições sistémicas aos metabolitos principais e menores corresponderam aproximadamente a 50% e menos de 1% a exposição do azilsartan, respetivamente. O M-I e o M-II não contribuem para a atividade farmacológica do azilsartan medoxomilo. A principal enzima responsável pelo metabolismo do azilsartan é a CYP2C9.

Eliminação

Após uma dose oral de azilsartan medoxomilo marcado com ^{14}C , cerca de 55% da radioatividade foi recuperada nas fezes e cerca de 42% na urina, com 15% da dose excretada na urina sob a forma do azilsartan. A semivida de eliminação do azilsartan é de cerca de 11 horas e a depuração renal é de cerca de 2,3 ml/min. Os níveis em estado estacionário do azilsartan são alcançados no espaço de 5 dias e não ocorre qualquer acumulação no plasma com a administração repetida uma vez por dia.

Linearidade/não linearidade

A proporcionalidade da dose na exposição foi estabelecida para o azilsartan no intervalo posológico do azilsartan medoxomilo de 20 mg a 320 mg após uma administração única ou múltipla.

Características em grupos específicos de doentes

População pediátrica

A farmacocinética da população de azilsartan após doses orais de azilsartan medoxomilo foi avaliada em crianças hipertensas com idades entre os 6 e menos de 18 anos num estudo de dose única, assim como num estudo de dose múltipla de 10 mg até um máximo de 80 mg durante 6 semanas. Em geral, foi observado um aumento proporcional à dose na concentração máxima ($C_{max ss}$) e na exposição (AUC_{ss}) de azilsartan. A exposição ao azilsartan foi dependente do peso corporal, geralmente, com uma maior exposição observada em doentes pediátricos com peso ≤ 50 kg em comparação com os que tinham peso > 50 kg. A exposição ao azilsartan foi semelhante em crianças e adultos quando aplicada a escala alométrica.

Idosos

A farmacocinética do azilsartan não difere significativamente entre os doentes jovens (faixa etária dos 18 aos 45 anos) e os doentes idosos (faixa etária dos 65-85 anos).

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a exposição total do azilsartan (AUC) foi +30%, +25% e +95% mais elevada. Não se observou qualquer aumento (+5%) nos doentes com doença renal de fase terminal que foram dialisados. Contudo, não existe nenhuma experiência clínica em doentes com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal (ver secção 4.2). A hemodiálise não remove o azilsartan da circulação sistémica.

Afeção hepática

A administração do Edarbi durante um máximo de 5 dias em indivíduos com afeção hepática ligeira (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) resultou num ligeiro aumento da exposição ao azilsartan

(AUC aumentou em 1,3 a 1,6 vezes, ver secção 4.2). O Edarbi não foi estudado em doentes com afeção hepática grave.

Sexo

A farmacocinética do azilsartan não diferiu significativamente entre os homens e as mulheres. Não é necessário um ajuste da dose com base no sexo.

Raça

A farmacocinética do azilsartan não diferiu significativamente entre as populações de raça negra e de raça branca. Não é necessário um ajuste da dose com base na raça.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de segurança pré-clínica, o azilsartan medoxomilo e o M-II, o principal metabolito humano, foram estudados em termos de toxicidade por dose repetida, toxicidade de reprodução, mutagenicidade e carcinogenicidade.

Nos estudos de toxicidade por dose repetida, as doses que geraram uma exposição comparável com a observada no intervalo terapêutico clínico causaram parâmetros reduzidos dos glóbulos vermelhos, alterações na hemodinâmica hepática e renal, bem como potássio sérico aumentado em animais normotensos. Estes efeitos, que foram prevenidos por suplementação oral de soro fisiológico, não têm um significado clínico no tratamento da hipertensão.

Em ratos e cães, observou-se uma atividade aumentada da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito de classe dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, não parecem ter qualquer significado clínico.

O azilsartan e o M-II atravessaram a placenta e foram encontrados nos fetos de ratos fêmeas grávidas e foram excretados no leite de ratos lactantes. Nos estudos da toxicidade de reprodução, não se observaram efeitos na fertilidade masculina ou feminina. Não há evidência de um efeito teratogénico, mas os estudos em animais apontaram para algum potencial perigoso para o desenvolvimento pós-natal da descendência, tais como peso corporal mais baixo, um ligeiro atraso do desenvolvimento físico (erupção retardada dos incisivos, descolamento do pavilhão auricular, abertura dos olhos) e mortalidade mais elevada.

O azilsartan e o M-II não mostraram evidência de mutagenicidade e atividade clastogénica relevante em estudos *in vitro* nem evidência de carcinogenicidade em ratos e ratinhos.

Estudos em crias

Os estudos de toxicidade oral em crias até 3 meses de duração realizados em ratos (2 ou 3 semanas de idade) com azilsartan medoxomilo, isolado ou em combinação com M-II, demonstraram que as crias podem ser mais suscetíveis a morfologia e função renal alterada relacionada com angiotensina quando expostas a partir da semana 2 pós-natal, correspondendo ao período de crescimento e maturação do sistema renal. A fase de crescimento e maturação do sistema renal humano prolonga-se até, aproximadamente, os 2 anos de idade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)
Ácido fumárico (E 297)
Hidróxido de sódio
Hidroxipropilcelulose (E 463)
Croscarmelose sódica
Celulose microcristalina (E 460)
Estearato de magnésio (E 572)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.
Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio

Tamanho das embalagens:

14, 28, 56 ou 98 comprimidos; ou

Blisters de alumínio integradas com excicante.

Tamanhos das embalagens:

14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/734/001 14 comprimidos
EU/1/11/734/002 28 comprimidos
EU/1/11/734/012 30 comprimidos
EU/1/11/734/003 56 comprimidos
EU/1/11/734/013 90 comprimidos
EU/1/11/734/004 98 comprimidos
EU/1/11/734/005 14 comprimidos
EU/1/11/734/006 28 comprimidos
EU/1/11/734/014 30 comprimidos
EU/1/11/734/007 56 comprimidos
EU/1/11/734/015 90 comprimidos
EU/1/11/734/008 98 comprimidos
EU/1/11/734/016 14 comprimidos
EU/1/11/734/009 28 comprimidos
EU/1/11/734/017 30 comprimidos
EU/1/11/734/010 56 comprimidos
EU/1/11/734/018 90 comprimidos
EU/1/11/734/011 98 comprimidos
EU/1/11/734/019 14 comprimidos
EU/1/11/734/020 28 comprimidos
EU/1/11/734/021 56 comprimidos
EU/1/11/734/022 98 comprimidos
EU/1/11/734/023 14 comprimidos
EU/1/11/734/024 28 comprimidos
EU/1/11/734/025 56 comprimidos
EU/1/11/734/026 98 comprimidos
EU/1/11/734/027 14 comprimidos
EU/1/11/734/028 28 comprimidos
EU/1/11/734/029 56 comprimidos
EU/1/11/734/030 98 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 7 de dezembro de 2011

Data da última renovação: 14 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.ºc da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no Plano de Farmacovigilância acordado e apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 20 mg comprimidos
azilsartan medoxomilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 20 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

edarbi 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18 IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 20 mg comprimidos
azilsartan medoxomilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo da Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 40 mg comprimidos
azilsartan medoxomilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 40 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/734/005 14 comprimidos
EU/1/11/734/006 28 comprimidos
EU/1/11/734/014 30 comprimidos
EU/1/11/734/007 56 comprimidos
EU/1/11/734/015 90 comprimidos
EU/1/11/734/008 98 comprimidos
EU/1/11/734/023 14 comprimidos
EU/1/11/734/024 28 comprimidos
EU/1/11/734/025 56 comprimidos
EU/1/11/734/026 98 comprimidos

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

edarbi 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 40 mg comprimidos
azilsartan medoxomilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo da Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 80 mg comprimidos
azilsartan medoxomilo

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 80 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos
56 comprimidos
90 comprimidos
98 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

edarbi 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC {número}
SN {número}
NN {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Embalagem blister

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 80 mg comprimidos
azilsartan medoxomilo

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Logótipo da Takeda

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Edarbi 20 mg comprimidos
Edarbi 40 mg comprimidos
Edarbi 80 mg comprimidos
azilsartan medoxomilo

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Edarbi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Edarbi
3. Como tomar Edarbi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Edarbi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Edarbi e para que é utilizado

Edarbi contém uma substância ativa chamada azilsartan medoxomilo e pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAIIIs). A angiotensina II é uma substância produzida no organismo e que provoca o estreitamento dos vasos sanguíneos, o que conduz ao aumento da sua tensão arterial. Edarbi bloqueia este efeito fazendo com que os vasos sanguíneos relaxem, o que ajuda a baixar a sua tensão arterial.

Este medicamento é utilizado para o tratamento da tensão arterial alta (hipertensão essencial) em doentes adultos (idade superior a 18 anos).

Uma redução na sua tensão arterial será mensurável 2 semanas após o início do tratamento e o efeito total da dose tomada será observado às 4 semanas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Edarbi

NÃO tome Edarbi

- **se tem alergia** ao azilsartan medoxomilo ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se tiver mais do que três meses de gravidez.** (Também é preferível não tomar este medicamento no início da gravidez - ver secção Gravidez).
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com um medicamento que contém **aliscireno** para diminuir a pressão arterial.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Edarbi, especialmente se

- tiver problemas renais (nos rins).
- estiver a fazer diálise ou se fez um transplante renal recente.
- tiver doença grave do fígado.
- tiver problemas de coração (incluindo insuficiência cardíaca, ataque cardíaco recente).

- já teve um AVC (acidente vascular cerebral).
- tiver tensão arterial baixa ou sensação de tonturas ou de esvaimento.
- tiver vomitado ou tiver, recentemente, vômitos graves, ou diarreia.
- tiver níveis elevados de potássio no sangue (conforme demonstrado nas análises ao sangue).
- tiver uma doença da glândula suprarrenal chamada hiperaldosteronismo primário.
- foi informado de que tem um estreitamento das válvulas no coração (a chamada “estenose aórtica ou mitral”) ou de que a espessura do músculo cardíaco está anormalmente aumentada (a chamada “cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva”).
- estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
 - o um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
 - o aliscireno.

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Edarbi”

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O Edarbi não é recomendado no início da gravidez e NÃO pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção “Gravidez e amamentação”). O Edarbi pode ser menos eficaz na diminuição da tensão arterial nos doentes de raça negra.

Crianças e adolescentes

Existem dados limitados sobre a utilização do Edarbi em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. Por conseguinte, este medicamento não deve ser administrado a crianças ou adolescentes.

Outros medicamentos e Edarbi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

O Edarbi pode afetar o modo como outros medicamentos funcionam e alguns medicamentos podem ter efeito no Edarbi.

Mais especificamente, informe o seu médico se estiver a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- Lítio (um medicamento para problemas de saúde mental)
- Medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), tais como ibuprofeno, diclofenac ou celecoxib (medicamentos para o alívio da dor e inflamação)
- Ácido acetilsalicílico se tomar mais de 3 g por dia (medicamento para aliviar a dor e a inflamação)
- Medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue; estes incluem suplementos do potássio, medicamentos poupadores do potássio (como sejam alguns diuréticos) ou substitutos de sal contendo potássio
- Heparina (um medicamento para diluir a espessura do sangue)
- Diuréticos
- O aliscireno ou outros medicamentos para baixar a sua tensão arterial (inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os antagonistas dos recetores da angiotensina II, tais como o enalapril, lisinopril, ramipril ou valsartan, telmisartan, irbesartan).

O seu médico pode necessitar de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções:

Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome Edarbi” e “Advertências e precauções”).

Gravidez e amamentação

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper este medicamento antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Edarbi.

Edarbi não está recomendado no início da gravidez e NÃO pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar. Edarbi não está recomendado em mães a amamentar e o seu médico pode escolher um outro tratamento para si caso deseje amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que o Edarbi interfira com a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, algumas pessoas podem sentir-se cansadas ou sentir tonturas durante a toma deste medicamento e, neste caso, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Edarbi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”

3. Como tomar Edarbi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. É importante que continue a tomar Edarbi todos os dias à mesma hora. O Edarbi é para utilização por via oral. Tome o comprimido com quantidade abundante de água. Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos.

- A dose inicial habitual é de 40 mg uma vez por dia. O seu médico pode aumentar esta dose para um máximo de 80 mg uma vez por dia dependendo da resposta da tensão arterial.
- No caso de doentes como os muito idosos (idade igual ou superior a 75 anos), o seu médico pode recomendar uma dose inicial mais baixa de 20 mg uma vez por dia.
- Se sofre de doença hepática ligeira ou moderada, o seu médico pode recomendar uma dose inicial mais baixa de 20 mg uma vez por dia.
- No caso dos doentes que perderam recentemente fluidos corporais através, por exemplo, de vómitos ou diarreia, ou devido à toma de diuréticos, o seu médico pode recomendar uma dose inicial mais baixa de 20 mg uma vez por dia.
- Se sofre de outras doenças coexistentes, como doença renal ou insuficiência cardíaca grave, o seu médico irá decidir qual a dose inicial mais adequada.

Se tomar mais Edarbi do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos, ou se outra pessoa tomar o seu medicamento, contacte de imediato o seu médico. É possível que se sinta a desmaiar ou tonto se tomar mais do que deveria.

Caso se tenha esquecido de tomar Edarbi

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Basta tomar a dose seguinte à hora habitual.

Se parar de tomar Edarbi

Se parar de tomar Edarbi, a sua tensão arterial pode aumentar de novo. Por conseguinte, não pare de tomar Edarbi sem falar primeiro com o seu médico acerca das opções de tratamento alternativas.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar o Edarbi e consulte de imediato um médico se tiver alguma das seguintes reações alérgicas, que raramente ocorrem (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Dificuldades respiratórias, ou a engolir, ou inchaço do rosto, lábios, língua e/ou garganta (angioedema)
- Comichão na pele com bolhas empoladas.

Outros efeitos indesejáveis possíveis incluem:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Tonturas
- Diarreia
- Aumento da creatina fosfoquinase plasmática (um indicador de lesão muscular).

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Tensão arterial baixa, que pode fazê-lo sentir-se a desmaiar ou tonto
- Sensação de cansaço
- Inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)
- Erupção cutânea, prurido
- Náuseas
- Espasmos musculares
- Aumento da creatinina no sangue (um indicador da função renal)
- Aumento do ácido úrico no sangue.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Alterações dos resultados da análise ao sangue, incluindo diminuição dos níveis de uma proteína nos glóbulos vermelhos (hemoglobina).

Quando o Edarbi é tomado com clorotalidona (um diurético), têm sido verificados com frequência níveis mais elevados de determinados químicos no sangue (como creatinina), que são indicadores da função renal (em menos de 1 em cada 10 utilizadores), e a tensão arterial baixa é também frequente.

O inchaço das mãos, tornozelos ou pés é mais frequente (em menos de 1 em cada 10 utilizadores) quando o Edarbi é tomado com a amlodipina (um bloqueador do cálcio para o tratamento da hipertensão) do que quando o Edarbi é tomado isoladamente (menos de 1 em cada 100 utilizadores). A frequência deste efeito é mais alta quando a amlodipina é tomada isoladamente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Edarbi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar Edarbi na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de armazenamento em termos de temperatura.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Edarbi

- A **substância ativa** é azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio).
Edarbi 20 mg: Cada comprimido contém 20 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio)
Edarbi 40 mg: Cada comprimido contém 40 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio)
Edarbi 80 mg: Cada comprimido contém 80 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio)
- Os **outros componentes** são manitol, ácido fumárico, hidróxido de sódio, hidroxipropilcelulose, croscarmelose sódica, celulose microcristalina e estearato de magnésio.

Qual o aspeto de Edarbi e conteúdo da embalagem

Os comprimidos são brancos redondos com “ASL” gravado numa das faces e “20”, “40” ou “80” gravado na outra face.

Edarbi é fornecido em embalagens de blisters com 14 ou 15 comprimidos em embalagens que contêm 14, 28, 56 ou 98 comprimidos e blisters integrados com excipiente com 14 comprimidos ou 15 comprimidos em embalagens que contêm 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dinamarca

Fabricante:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda UAB

Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България

Тел.: +359 2 958 27 36; +359 2 958 15 29

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o

Tel: +420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.

Tel.: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S

Tlf: +45 46 77 11 11

Malta

Takeda Italia S.p.A.

Tel: +39 06 5026 01

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80 09 111 120

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: +33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Nederland

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

Norge

Takeda AS
Tlf: + 47 6676 3030
infororge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel.: +48 22 608 13 00

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A
Tel: +351 21 041 41 00
dmed.fv@tecnimede.pt

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel: +386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: + 46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>