

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 20 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco a esbranquiçado redondo, 6,0 mm de diâmetro, com “ASL” gravado numa das faces e “20” 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 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 o Edarbi 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 vômitos, 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).

Insuficiência cardíaca

Recomenda-se precaução em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca congestiva dado que não existe experiência de utilização do Edarbi nestes doentes (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

A segurança e eficácia do Edarbi em crianças e adolescentes dos 0 aos 18 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

Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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 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 sistema renina-angiotensina-aldosterona (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 sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Edarbi nestes doentes.

Hipercaliemia

Com base na experiência da utilização de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, 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 (ARAIIs) 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 ARAIIs 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).

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 sistema renina-angiotensina-aldosterona (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.

O azilsartan medoxomilo é rapidamente hidrolizado 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 Edarbi 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, oligohidrânio, 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 Edarbi 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 em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do Edarbi 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

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas espera-se que os efeitos de azilsartan medoxomilo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam 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 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 o Edarbi não foi afetada pelo sexo, idade ou raça.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10.000$), incluindo notificações isoladas. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As reações adversas foram notificadas para a dose de Edarbi 20 mg com uma frequência semelhante às doses de 40 e 80 mg num estudo controlado por placebo.

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 hipotensão 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 µmol/l) em comparação com placebo (4,3 µmol/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 sistema renina-angiotensina-aldosterona.

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 abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 saudáveis, foram administradas doses uma vez ao dia até 320 mg de Edarbi 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: Antagonistas da angiotensina II, simples

Código ATC: C09CA09

Mecanismo de ação e efeito farmacodinâmico

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 sistema renina-angiotensina, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação 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 (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 dislipidémia 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 Edarbi 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 Edarbi 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 hipocalemia 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 Edarbi 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 Edarbi.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com o Edarbi num ou mais subconjuntos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

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 hipercaliemia, 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.

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 esterases 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 Edarbi. 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 do azilsartan não foi estudada em crianças com idade inferior a 18 anos.

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.

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

Caixas contendo embalagens de blisters de alumínio integradas com excicante.

Tamanhos das embalagens:

Uma embalagem de blister contém 14 comprimidos ou 15 comprimidos.

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.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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

7 de dezembro de 2011

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>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 40 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido branco a esbranquiçado redondo, 7,6 mm de diâmetro, com “ASL” gravado numa das faces e “40” 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 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 o Edarbi 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 vômitos, 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).

Insuficiência cardíaca

Recomenda-se precaução em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca congestiva dado que não existe experiência de utilização do Edarbi nestes doentes (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

A segurança e eficácia do Edarbi em crianças e adolescentes dos 0 aos 18 anos 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 mencionado 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

Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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 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 sistema renina-angiotensina-aldosterona (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 sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Edarbi nestes doentes.

Hipercaliemia

Com base na experiência da utilização de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, 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 (ARAIIs) 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 ARAIIs 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).

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 sistema renina-angiotensina-aldosterona (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, hipercalemia 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.

O azilsartan medoxomilo é rapidamente hidrolizado 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 Edarbi 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, oligohidrânio, 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 Edarbi 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 em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do Edarbi 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

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas espera-se que os efeitos de azilsartan medoxomilo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam 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 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 o Edarbi não foi afetada pelo sexo, idade ou raça.

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 ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); muito raras ($< 1/10.000$), incluindo notificações isoladas. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As reações adversas foram notificadas para a dose de Edarbi 20 mg com uma frequência semelhante às doses de 40 e 80 mg num estudo controlado por placebo.

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 hipotensão 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 µmol/l) em comparação com placebo (4,3 µmol/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 sistema renina-angiotensina-aldosterona.

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 abaixo.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 saudáveis, foram administradas doses uma vez ao dia até 320 mg de Edarbi 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: Antagonistas da angiotensina II, simples

Código ATC: C09CA09

Mecanismo de ação e efeito farmacodinâmico

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 sistema renina-angiotensina, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação 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 (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 dislipidémia 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 Edarbi 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 Edarbi 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 hipocalemia 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 Edarbi 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 Edarbi.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com o Edarbi num ou mais subconjuntos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

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 hipercaliemia, 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.

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 esterases 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 Edarbi. 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 do azilsartan não foi estudada em crianças com idade inferior a 18 anos.

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 aos 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.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)
Ácido fumárico (E 297)
Hidróxido de sódio
Hidroxiopropilcelulose (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

Caixas contendo embalagens de blisters de alumínio integradas com excicante.

Tamanhos das embalagens:

Uma embalagem de blister contém 14 comprimidos ou 15 comprimidos.

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.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. 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

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

7 de dezembro de 2011

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>.

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Edarbi 80 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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.

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 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 o Edarbi 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 vômitos, 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).

Insuficiência cardíaca

Recomenda-se precaução em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca congestiva dado que não existe experiência de utilização do Edarbi nestes doentes (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

A segurança e eficácia do Edarbi em crianças e adolescentes dos 0 aos 18 anos 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 contra-indicado 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

Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (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 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 sistema renina-angiotensina-aldosterona (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 sistema renina-angiotensina. Assim, não se recomenda o uso de Edarbi nestes doentes.

Hipercaliemia

Com base na experiência da utilização de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, 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 (ARAIIs) 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 ARAIIs 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).

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 sistema renina-angiotensina-aldosterona (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, hipercalemia 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.

O azilsartan medoxomilo é rapidamente hidrolizado 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 Edarbi 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, oligohidrânio, 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 Edarbi 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 em recém-nascidos ou prematuros.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito do Edarbi 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

Com base nas suas propriedades farmacodinâmicas espera-se que os efeitos de azilsartan medoxomilo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam 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 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 o Edarbi não foi afetada pelo sexo, idade ou raça.

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 ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1000$); muito raras ($< 1/10.000$), incluindo notificações isoladas. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As reações adversas foram notificadas para a dose de Edarbi 20 mg com uma frequência semelhante às doses de 40 e 80 mg num estudo controlado por placebo.

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 hipotensão 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 µmol/l) em comparação com placebo (4,3 µmol/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 sistema renina-angiotensina-aldosterona.

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 abaixo.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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 saudáveis, foram administradas doses uma vez ao dia até 320 mg de Edarbi 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: Antagonistas da angiotensina II, simples

Código ATC: C09CA09

Mecanismo de ação e efeito farmacodinâmico

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 sistema renina-angiotensina, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação 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 (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 dislipidémia 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 Edarbi 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 Edarbi 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 hipocalemia 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 Edarbi 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 Edarbi.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos deferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com o Edarbi num ou mais subconjuntos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

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 hipercaliemia, 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.

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 esterases 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 Edarbi. 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 do azilsartan não foi estudada em crianças com idade inferior a 18 anos.

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 aos 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 insuficiência 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.

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

Caixas contendo embalagens de blisters de alumínio integradas com excicante.

Tamanhos das embalagens:

Uma embalagem de blister contém 14 comprimidos ou 15 comprimidos.

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.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. 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

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

7 de dezembro de 2011

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

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos 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. Esta lista encontra-se publicada 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 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 adotadas.

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).

Se as datas de apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidirem com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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

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

Embalagem de 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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

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

Embalagem de 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
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
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

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

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

Embalagem de 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

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

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 secundários incluindo possíveis efeitos secundários 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 secundários 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 (ARAII). 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).

2. O que precisa de saber antes de tomar Edarbi

NÃO tome Edarbi

- **se tem alergia** (hipersensibilidade) 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 Edarbi 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

Antes de tomar ou durante a toma do Edarbi, informe o seu médico se:

- tem problemas renais (nos rins)
- está a fazer diálise ou se fez um transplante renal recente
- tem doença grave do fígado

- tem problemas de coração (incluindo insuficiência cardíaca, ataque cardíaco recente)
- já teve um AVC (acidente vascular cerebral)
- tem tensão arterial baixa ou sensação de tonturas ou de esvaimento
- tem vomitado ou, recentemente, vômitos graves, ou diarreia
- tem níveis elevados de potássio no sangue
- tem 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”)
- está 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).

Tal como sucede com todos os outros medicamentos antagonistas dos recetores da angiotensina II, o azilsartan medoxomilo pode ser menos eficaz na diminuição da tensão arterial nos doentes de raça negra.

Crianças e adolescentes

Não existe experiência com a utilização do Edarbi em crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. Por conseguinte, o Edarbi 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 outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

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)
- Aspirina (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 aconselha-la-á a interromper Edarbi 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 ou que está prestes a iniciar a amamentação. 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 do Edarbi e, neste caso, não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

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.

O Edarbi é para utilização por via oral. Tome o comprimido com quantidade abundante de água. Pode tomar o Edarbi 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.

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.

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 secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários; no entanto, estes não se manifestam 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 (menos de 1 em cada 1000 doentes):

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

Outros efeitos secundários possíveis incluem:

Efeitos secundários frequentes que afetam menos de 1 em cada 10 pessoas:

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

Efeitos secundários pouco frequentes que afetam menos de 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 (um indicador da função renal).

Efeitos secundários raros que afetam menos de 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 acontecimento é mais alta quando a amlodipina é tomada isoladamente.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo (ver detalhes abaixo).

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque de Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Edarbi

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize Edarbi 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.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar 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) em 20 mg, 40 mg ou 80 mg
- 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

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

Edarbi é fornecido em embalagens de blisters, sendo que cada embalagem de blister inclui 14 comprimidos ou 15 comprimidos em caixas que contêm:

- 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimidos para comprimidos de 20 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimidos para comprimidos de 40 mg
- 14, 28, 30, 56, 90 ou 98 comprimidos para comprimidos de 80 mg

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, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, 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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España
Tel: +34 93 184 5730

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 (0) 23 566 8777

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Takeda Italia Farmaceutici SpA
Tel: +39 06 5026 01

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

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

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