

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Edarbi 20 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 20 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio).

Edarbi 40 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 40 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio).

Edarbi 80 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 80 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Edarbi 20 mg comprimidos

Comprimidos redondos blancos o casi blancos de 6,0 mm de diámetro, grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “20” en el otro.

Edarbi 40 mg comprimidos

Comprimidos redondos blancos o casi blancos de 7,6 mm de diámetro, grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “40” en el otro.

Edarbi 80 mg comprimidos

Comprimidos redondos blancos o casi blancos de 9.6 mm de diámetro, grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “80” en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Edarbi está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada para adultos es de 40 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta un máximo de 80 mg una vez al día en pacientes cuya tensión arterial no se controle adecuadamente con la dosis más baja.

El efecto antihipertensivo casi máximo se pone de manifiesto al cabo de 2 semanas, alcanzándose los efectos máximos a las 4 semanas.

Si la tensión arterial no se controla de forma adecuada con Edarbi en monoterapia, se puede conseguir una reducción adicional de la tensión arterial mediante la coadministración de este tratamiento con

otros medicamentos antihipertensivos, incluidos diuréticos (como clortalidona e hidroclorotiazida) y bloqueantes de los canales de calcio (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ningún ajuste inicial de la dosis de Edarbi en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2), aunque puede plantearse el uso de una dosis inicial de 20 mg en los pacientes de mayor edad (≥ 75 años), los cuales pueden presentar riesgo de hipotensión.

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave o terminal, dado que no existe experiencia del uso de Edarbi en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

La hemodiálisis no elimina azilsartán de la circulación sistémica.

No es necesario ajustar la dosis de Edarbi en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Edarbi en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo tanto no se recomienda su uso en ese grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Dado que la experiencia sobre el uso de Edarbi en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada es limitada se recomienda monitorizar estrechamente y se debe considerar el uso de una dosis inicial de 20 mg (ver sección 5.2).

Pérdida de volumen intravascular

En pacientes con posible pérdida de volumen intravascular o hiponatremia (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos), el uso de Edarbi se debe iniciar bajo una estricta supervisión médica y se debe valorar el uso de dosis iniciales de 20 mg al día (ver sección 4.4).

Población de raza negra

No es necesario ningún ajuste de la dosis en la población de raza negra, si bien se observa una menor reducción de la tensión arterial que en la población de raza no negra (ver sección 5.1). Esto suele ser así con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II (AT_1) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Por lo tanto, en pacientes de raza negra puede ser necesario con una mayor frecuencia un incremento de la dosis de Edarbi y el uso de terapias concomitantes para el control de la tensión arterial.

Población pediátrica

Edarbi no está indicado para niños o adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles sobre niños o adolescentes a partir de los 6 años que no hayan cumplido los 18 años de edad se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología. La eficacia y seguridad de Edarbi en niños menores de 6 años no se ha establecido todavía. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Edarbi se usa por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante de Edarbi con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($TFG < 60$ ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

En pacientes cuyo tono vascular y cuya función renal dependen principalmente de la actividad del SRAA (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal grave o estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, ha estado asociado a hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, raramente, insuficiencia renal aguda. No se puede descartar la posibilidad de efectos similares con Edarbi.

Se debe tener precaución en los pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave, insuficiencia cardíaca congestiva o estenosis de la arteria renal dado que no existe experiencia del uso de Edarbi en esos pacientes (ver secciones 4.2 and 5.2).

Una disminución excesiva de la tensión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o un ictus.

Bloqueo dual del SRAA

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Trasplante de riñón

En la actualidad no existe ninguna experiencia sobre el uso de Edarbi en pacientes sometidos recientemente a un trasplante de riñón.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Edarbi en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Hipotensión en pacientes con pérdida de volumen o de sal

En los pacientes con pérdidas importantes de volumen o de sal (p. ej., pacientes que sufren vómitos, diarrea o que están tomando dosis altas de diuréticos) que inicien tratamiento con Edarbi puede aparecer hipotensión sintomática. Los estados hipovolémicos se deben corregir antes de la administración de Edarbi, o el tratamiento debe ser iniciado bajo estricta supervisión médica y se puede considerar una dosis inicial de 20 mg.

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del SRAA. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Edarbi en esos pacientes.

Hiperpotasemia

Según la experiencia en el uso de otros medicamentos que afectan al SRAA, el uso concomitante de Edarbi con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio u otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio (p. ej. heparina) puede producir un incremento del potasio sérico en pacientes hipertensos (ver sección 4.5). En los pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes diabéticos y/o en pacientes con otras comorbilidades, el riesgo de hiperpotasemia está aumentado y, puede ser mortal. La monitorización de los niveles séricos de potasio se debe realizar según sea necesario.

Estenosis de la válvula aórtica, estenosis de la válvula mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva
Se debe tener especial precaución en pacientes que sufren estenosis de la válvula aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO).

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la Angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Litio

Al igual que con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y Edarbi (ver sección 4.5).

Edarbi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Litio

Se han notificado casos de incrementos reversibles de las concentraciones de litio sérico y toxicidad del mismo durante el uso concurrente de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Puede producirse un efecto similar con los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Debido a la falta de experiencia en el uso concomitante de azilsartán medoxomilo y litio, no se recomienda esta combinación. En caso de que la combinación sea necesaria, se recomienda monitorizar cuidadosamente los niveles de litio sérico.

Precaución requerida con el uso concomitante

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos

Cuando se administran antagonistas de los receptores de angiotensina II simultáneamente con AINEs (es decir, inhibidores selectivos de la COX-2, ácido acetilsalicílico (> 3 g/día) y AINEs no selectivos), se puede producir una atenuación del efecto antihipertensivo. Además, el uso concomitante de antagonistas de los receptores de angiotensina II y AINEs puede conllevar a un mayor riesgo en el deterioro de la función renal y a un aumento del potasio sérico. Por lo tanto, se recomienda una hidratación adecuada y una monitorización de la función renal al principio del tratamiento.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal con contenido de potasio y otras sustancias que pueden aumentar los niveles de potasio

El uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos (p. ej., heparina) pueden aumentar los niveles de potasio. Se deben monitorizar los niveles séricos de potasio según lo necesario (ver sección 4.4).

Información adicional

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de

un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

No se ha informado de ninguna interacción clínicamente significativa en los estudios sobre azilsartán medoxomilo o azilsartán administrado con amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, ketoconazol, metformina o warfarina. Tras su administración con una mezcla de sustratos indicadores de citocromo P450 (CYP), no se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas con cafeína (CYP1A2), tolbutamida (CYP2C9), dextrometorfano (CYP2D6) o midazolam (CYP3A4).

El azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente a su metabolito activo mediante esterasas en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción del fármaco (ver sección 5.2). Los estudios *in vitro* indican que no son probables las interacciones basadas en esta inhibición de las esterasas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).
Está contraindicado el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

No hay datos sobre el uso del azilsartán medoxomilo en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, se debe iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Se debe monitorizar cuidadosamente a los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización del azilsartán medoxomilo durante la lactancia, no se recomienda utilizar Edarbi durante la lactancia y es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad durante lactancia sea más conocido, especialmente en el caso de los recién nacidos a término y prematuros.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto del azilsartán medoxomilo en la fertilidad humana. Los estudios no clínicos han demostrado que azilsartán no parece afectar la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del azilsartán medoxomilo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, en ocasiones, puede producirse mareo o cansancio.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Edarbi en dosis de 20, 40 u 80 mg ha sido evaluada en ensayos clínicos con pacientes adultos tratados hasta 56 semanas. En esos ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas al tratamiento con Edarbi fueron en su mayor parte leves o moderadas, con una incidencia total similar a la del placebo. La reacción adversa más frecuente fue el mareo. La incidencia de las reacciones adversas con este tratamiento no se vio afectada por el sexo, la edad ni la raza. En un ensayo controlado con placebo se observaron reacciones adversas con una frecuencia similar en la dosis de 20 mg y en las dosis de 40 y 80 mg de Edarbi.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en los datos agrupados (dosis de 40 y 80 mg) se relacionan a continuación conforme al sistema de clasificación de órganos y de términos preferidos. Estas reacciones adversas están ordenadas por frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluidos informes aislados. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes	Diarrea Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes Raras	Erupción, prurito Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fatiga Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes Poco frecuentes	Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre Aumento de la creatinina en sangre Aumento del ácido úrico en sangre / Hiperuricemia

Descripción de reacciones adversas descritas

Cuando se coadministró Edarbi con clortalidona, aumentó la frecuencia de niveles de creatinina elevados y de hipotensión de poco frecuente a frecuente.

Cuando se coadministró Edarbi con amlodipino, aumentó la frecuencia del edema periférico de poco frecuente a frecuente, aunque fue inferior a la frecuencia con amlodipino solo.

Exploraciones complementarias

Creatinina sérica

La incidencia de la elevación de la creatinina sérica después del tratamiento con Edarbi fue similar a la del placebo en los ensayos con monoterapia aleatorizados controlados con placebo. La coadministración de Edarbi con diuréticos, como clortalidona, dio lugar a una mayor incidencia de la elevación de la creatinina, una observación que coincide con otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Las elevaciones de la creatinina sérica durante la coadministración de Edarbi con diuréticos se asociaron a una mayor reducción de la presión arterial en comparación con la administración de un único medicamento. Muchas de esas elevaciones fueron transitorias o no progresivas mientras los sujetos seguían recibiendo el tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento, la mayoría de las elevaciones que no se habían resuelto durante el tratamiento fueron reversibles, regresando los niveles de creatinina en la mayoría de los sujetos a sus valores iniciales o en torno a estos.

Ácido úrico

Se han observado pequeños incrementos medios del ácido úrico sérico con Edarbi (10,8 $\mu\text{mol/l}$) en comparación con el placebo (4,3 $\mu\text{mol/l}$).

Hemoglobina y hematocrito

Se observaron pequeños descensos de la hemoglobina y el hematocrito (descenso medio en torno a 3 g/l y 1% del volumen respectivamente) en los ensayos de monoterapia controlados con placebo. Este efecto se observa también con otros inhibidores del SRAA.

Población pediátrica

Se realizó un estudio clínico sobre la seguridad y la eficacia de Edarbi en niños y adolescentes a partir de los 6 años que no hayan cumplido los 18 años de edad (ver sección 5.1). El perfil de seguridad general de Edarbi en la población pediátrica fue consistente con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Atendiendo a consideraciones farmacológicas, la principal manifestación de la sobredosis es probablemente la hipotensión sintomática y el mareo. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos adultos sanos se administraron dosis de hasta 320 mg del azilsartán medoxomilo una vez al día durante 7 días y fueron bien toleradas.

Tratamiento

Si se produce hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento de soporte y monitorizar las constantes vitales.

El azilsartán no se elimina por la diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antagonistas de la Angiotensina II, monofármacos, Código ATC: C09CA09.

Mecanismo de acción

El azilsartán medoxomilo es un profármaco activo por vía oral, que se convierte rápidamente a su metabolito activo, azilsartán, el cual antagoniza de forma selectiva los efectos de la angiotensina II bloqueando su unión al receptor AT₁ en múltiples tejidos (ver sección 5.2). La angiotensina II es el principal vasotensor del SRAA, cuyos efectos incluyen la vasoconstricción, estimulación de la síntesis y la liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio.

El bloqueo del receptor AT₁ inhibe la respuesta reguladora negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero el incremento resultante de la actividad de renina plasmática y los niveles de angiotensina II circulantes no superan el efecto antihipertensivo del azilsartán.

Hipertensión esencial

En siete ensayos doble ciego controlados se evaluó a un total de 5.941 pacientes adultos (3.672 recibieron Edarbi, 801 recibieron placebo y 1.468 recibieron el comparador activo). En total, el 51% de los pacientes eran hombres y el 26% eran mayores de 65 años (5% \geq 75 años); el 67% eran blancos y el 19% eran de raza negra.

Edarbi se comparó con placebo y con comparadores activos en dos ensayos aleatorizados, doble-cego, de 6 semanas de duración. Las reducciones de la presión arterial en comparación con el placebo, basadas en la presión arterial media en 24 horas por monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) y en la determinación clínica de la presión arterial mínima se muestran en la siguiente tabla para ambos estudios. Además, Edarbi 80 mg produjo una reducción significativamente mayor de la TAS que las dosis autorizadas más altas de olmesartán medoxomilo y valsartán.

	Placebo	Edarbi 20 mg	Edarbi 40 mg#	Edarbi 80 mg#	OLM-M 40 mg#	Valsartán 320 mg#
Variable primaria: TAS media en 24 horas: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg)						
Ensayo 1						
Cambio desde la basal	-1,4	-12,2 *	-13,5 *	-14,6 *†	-12,6	-
Ensayo 2						
Cambio desde la basal	-0,3	-	-13,4 *	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Variable secundaria: TAS clínica: cambio medio de mínimos cuadrados desde el valor basal hasta la Semana 6 (mm Hg) (última observación considerada)						
Ensayo						
Cambio desde la basal	-2,1	-14,3 *	-14,5 *	-17,6 *	-14,9	-
Ensayo						
Cambio desde la basal	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M = olmesartán medoxomilo, LS = mínimos cuadrados, LOCF = arrastre de la última observación disponible

* Diferencia significativa respecto al placebo a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

† Diferencia significativa respecto al comparador o comparadores a nivel de 0,05 dentro del marco del análisis por regresión múltiple.

Dosis máxima alcanzada en el estudio 2. La dosis se incrementó a la fuerza en la Semana 2 de 20 a 40 mg y de 40 a 80 mg en el caso de Edarbi, y de 20 a 40 mg y de 160 a 320 mg, respectivamente, en el caso del olmesartán medoxomilo y el valsartán

En estos dos ensayos los efectos adversos clínicamente importantes y más frecuentes incluyeron mareo, cefalea y dislipidemia. En los casos de Edarbi, olmesartán medoxomilo y valsartán, se observó mareo con una incidencia del 3,0%, 3,3% y 1,8%, cefalea con 4,8%, 5,5% y 7,6% y dislipidemia con 3,5%, 2,4% y 1,1%, respectivamente.

En los ensayos con un comparador activo, ya fuera valsartán o ramipril, el efecto reductor de la presión arterial con Edarbi se mantuvo durante el tratamiento a largo plazo. Edarbi presentó menor incidencia de tos (1,2%) que ramipril (8,2%).

El efecto antihipertensivo del azilsartán medoxomilo se produjo en las 2 primeras semanas de administración, alcanzándose el pleno efecto al cabo de 4 semanas. El efecto de reducción de la tensión arterial del azilsartán medoxomilo se mantuvo también a lo largo del intervalo de administración de 24 horas. Los índices valle-pico corregidos con placebo de la TAS y TAD fueron aproximadamente del 80% o superiores.

No se observó hipertensión de rebote tras la interrupción brusca de la terapia con Edarbi al cabo de 6 meses de tratamiento.

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la efectividad entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, si bien no se puede descartar una mayor sensibilidad a los efectos de reducción de la tensión arterial en algunas personas de edad avanzada (ver sección 4.2). Al igual que en el caso de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el efecto antihipertensivo fue menor en los pacientes de raza negra (normalmente una población baja en renina).

La coadministración de Edarbi 40 y 80 mg con un bloqueante de los canales de calcio (amlodipino) o un diurético de tipo tiazida (clortalidona) produjo una reducción adicional de la tensión arterial en

comparación con el otro antihipertensivo sólo. Los efectos adversos dependientes de la dosis, tales como mareo, hipotensión y elevación de la creatinina sérica, fueron más frecuentes en el caso de la coadministración con un diurético en comparación con Edarbi solo, mientras que la hipopotasemia fue menos frecuente en comparación con el diurético solo.

Actualmente no se conocen los efectos beneficiosos de Edarbi en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular ni el daño a los órganos diana.

Efecto en la repolarización cardíaca

Se llevó a cabo un ensayo completo de QT/QTc para evaluar el potencial del azilsartán medoxomilo de prolongar el intervalo QT/QTc en sujetos sanos. No hubo evidencia de prolongación de QT/QTc con una dosis de 320 mg del azilsartán medoxomilo.

Información adicional

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Población pediátrica

Se evaluaron los efectos antihipertensivos de azilsartán medoxomilo en un estudio de Fase 3 doble ciego, aleatorizado en niños y adolescentes a partir de los 6 años que no hayan cumplido los 18 años de edad con hipertensión primaria o secundaria. Este estudio incluyó una fase de tratamiento doble ciego y aleatorizado de 6 semanas de duración (Fase DB), seguida de una fase de retirada controlada con placebo, aleatorizada, doble ciego de 2 semanas de duración (Fase WD). En la Fase DB, los sujetos fueron aleatorizados (1:1:1:1) en los siguientes grupos: azilsartán medoxomilo 10 mg, 20 mg y 40 mg/80 mg (según el peso corporal del sujeto), o losartán. Todos los pacientes comenzaron con la pauta de 10 mg durante 2 semanas; posteriormente, continuaron con la pauta de 10 mg o la aumentaron a 20, 40 u 80 mg. En la Fase WD, los sujetos fueron aleatorizados (1:1) para continuar su tratamiento activo previamente asignado o cambiar a placebo. Este estudio también incluyó una extensión abierta de 44 semanas (Fase OL), en la que todos los sujetos recibieron azilsartán medoxomilo o azilsartán medoxomilo y otros medicamentos antihipertensivos según fuera necesario

siguiendo un algoritmo de dosificación de titulación para la presión arterial objetivo comenzando con 10 mg de azilsartán medoxomilo.

En la Fase DB de 6 semanas, 162 sujetos recibieron azilsartán medoxomilo. En la Fase WD de 2 semanas, 77 sujetos recibieron azilsartán medoxomilo y 103, placebo. En la Fase OL de 44 semanas, 156 sujetos recibieron únicamente azilsartán medoxomilo y 41 sujetos, azilsartán medoxomilo y otros antihipertensores.

En el periodo de retirada de 2 semanas se registró una pérdida del control de la presión arterial en los sujetos aleatorizados que recibían placebo, mientras que los sujetos que continuaron con el tratamiento con azilsartán medoxomilo presentaron un control estable de la presión arterial. La diferencia en el cambio promedio de la presión arterial diastólica detectada entre la semana 6 y la semana 8 en los sujetos tratados con azilsartán medoxomilo en comparación con los que recibieron placebo fue de -5,42 mmHg (IC del 95 %, de -7,29 a -3,55 mmHg; $p < 0,001$). El porcentaje de sujetos que alcanzaron la presión arterial objetivo (definida como $<$ percentil 90 para edad, sexo y altura) en la semana 8 (semana 2 del periodo de retirada) fue significativamente mayor con azilsartán medoxomilo que con placebo. Los sujetos que fueron tratados con azilsartán medoxomilo (todas las dosis agrupadas) presentaron un mayor cambio estadísticamente significativo en la PAD media detectada desde el inicio hasta la semana 6 en comparación con los sujetos tratados con losartán. El efecto de azilsartán medoxomilo se mantuvo constante a lo largo del tiempo durante la fase abierta.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración oral, azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente en su metabolito activo, azilsartán, en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción. Basándose en estudios *in vitro*, la carboximetilenobutenolidaasa está involucrada en la hidrólisis en el intestino y en el hígado. Además, las esterasas plasmáticas están implicadas en la hidrólisis de azilsartán medoxomilo a azilsartán.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta estimada del azilsartán medoxomilo basada en los niveles plasmáticos del azilsartán es aproximadamente del 60%. Tras la administración oral de azilsartán medoxomilo, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de azilsartán se alcanza en 1,5 a 3 horas. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del azilsartán (ver sección 4.2).

Distribución

El volumen de distribución del azilsartán es de 16 litros aproximadamente. El azilsartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas ($> 99\%$), principalmente a la albúmina sérica. La unión a proteínas plasmáticas es constante aún con concentraciones de azilsartán muy por encima del nivel alcanzado con las dosis recomendadas.

Biotransformación

El azilsartán se metaboliza en dos metabolitos principales: el metabolito mayor en plasma se forma por *O*-desalquilación y se denomina metabolito M-II, y el metabolito menor se forma por descarboxilación y se denomina M-I. La exposición sistémica a los metabolitos mayor y menor en el ser humano fue aproximadamente del 50% y de menos del 1% de la del azilsartán, respectivamente. El M-I y el M-II no contribuyen a la actividad farmacológica del azilsartán medoxomilo. La principal enzima responsable del metabolismo del azilsartán es el CYP2C9.

Eliminación

Tras una dosis oral de azilsartán medoxomilo marcado con ^{14}C , cerca del 55% de la radioactividad se recuperó en las heces y cerca del 42% en la orina, con un 15% de la dosis excretado en la orina como azilsartán. La semivida de eliminación del azilsartán es de unas 11 horas y el aclaramiento renal es de 2,3 ml/min aproximadamente. El estado estacionario de azilsartán se alcanza a los 5 días y no se produce su acumulación en plasma con la administración diaria repetida.

Linealidad/no linealidad

La proporcionalidad de la dosis de azilsartán se estableció tras la administración única o múltiple de dosis de azilsartán medoxomilo entre 20 mg a 320 mg.

Características en grupos de pacientes específicos

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética poblacional de azilsartán tras la administración de dosis orales de azilsartán medoxomilo en niños hipertensos a partir de los 6 años que no hayan cumplido los 18 años de edad en un estudio de dosis única, así como en un estudio de dosis múltiple de 10 mg hasta un máximo de 80 mg durante 6 semanas. En general, se observó un aumento proporcional a la dosis de la concentración máxima ($C_{max,ss}$) y la exposición (AUC_{ss}) de azilsartán. La exposición de azilsartán dependió del peso corporal, generalmente la exposición fue mayor se observó para los pacientes pediátricos con un peso ≤ 50 kg en comparación con aquellos con un peso > 50 kg. La exposición a azilsartán fue similar entre niños y adultos al aplicar una escala alométrica.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre los pacientes jóvenes (edades de 18-45 años) y pacientes de edad avanzada (edades de 65-85 años).

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, la exposición total al azilsartán (AUC) aumentó en +30%, +25% y +95%. No se observó incremento (+5%) en los pacientes con enfermedad renal en fase final sometidos a diálisis. No obstante, no existe una experiencia clínica en estos pacientes con deterioro renal grave o enfermedad renal en fase terminal (ver sección 4.2). La hemodiálisis no elimina el azilsartán de la circulación sistémica.

Insuficiencia hepática

La administración de Edarbi hasta 5 días en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B) produjo un ligero aumento de la exposición al azilsartán (aumento de 1,3 a 1,6 veces en el AUC) (ver sección 4.2). No se ha estudiado Edarbi en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre el hombre y la mujer. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función del sexo.

Raza

La farmacocinética del azilsartán no difiere significativamente entre la población blanca y negra. No es necesario ningún ajuste de la dosis en función de la raza.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos sobre seguridad se examinó la toxicidad de dosis repetidas, toxicidad en la reproducción, mutagenicidad y carcinogénesis del azilsartán medoxomilo y el M-II, su principal metabolito humano.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas, las dosis que producían una exposición comparable a la del intervalo terapéutico clínico provocaron una reducción de los parámetros de eritrocitos, cambios en la hemodinámica renal y aumento del potasio sérico en animales normotensos. Estos efectos, evitados mediante suplementación salina oral, no tienen significación clínica en el tratamiento de la hipertensión.

En ratas y perros se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática y una hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estos cambios, que son también un efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de otros antagonistas de los receptores de angiotensina II, no parecen tener significación clínica.

El azilsartán y el M-II atravesaron la placenta y se encontraron en el feto en ratas gestantes y fueron excretados en la leche de ratas lactantes. En los estudios de toxicidad para la reproducción no se observaron efectos en la fertilidad del macho o la hembra. No existen datos de un efecto teratógeno, si bien en estudios en animales se indicó cierto potencial de riesgo para el desarrollo postnatal de las crías, como un menor peso corporal, un ligero retraso en el desarrollo físico (retraso en la aparición de los incisivos, separación del pabellón auditivo, apertura de los ojos) y una mayor mortalidad.

El azilsartán y el M-II no mostraron datos de mutagenicidad, ni de actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro* ni tampoco datos de carcinogénesis en ratas y ratones.

Estudios en crías

Los estudios de toxicidad oral en crías de hasta 3 meses de duración realizados en ratas (de 2 o 3 semanas de edad) con azilsartán medoxomilo, solo o en combinación con M-II, mostraron que las crías de rata pueden ser más susceptibles a padecer una alteración funcional y morfológica renal relacionada con la angiotensina si la exposición se produce a partir de la semana 2 posnatal, lo que corresponde al periodo de crecimiento y maduración del sistema renal. La etapa de crecimiento y maduración del sistema renal humano se extiende hasta, aproximadamente, los 2 años de edad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Ácido fumárico (E 297)
Hidróxido de sodio
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Croscarmelosa sódica
Celulosa microcristalina (E 460)
Estearato de magnesio (E 572)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio

Tamaños de envases:

14, 28, 56 o 98 comprimidos; o

Blísteres de aluminio integrados con desecante.

Tamaños de envases:

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 7 de diciembre de 2011
Fecha de la primera renovación: 14 de noviembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Takeda Ireland Ltd.
Bray Business Park
Kilruddery
Co Wicklow
Irlanda

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edarbi 20 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 20 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Edarbi 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edarbi 20 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edarbi 40 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 40 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Edarbi 40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}

SN {número}

NN {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edarbi 40 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edarbi 80 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 80 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Edarbi 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC {número}
SN {número}
NN {número}

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Edarbi 80 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de Takeda

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Edarbi 20 mg comprimidos
Edarbi 40 mg comprimidos
Edarbi 80 mg comprimidos
azilsartán medoxomilo

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Edarbi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Edarbi
3. Cómo tomar Edarbi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Edarbi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Edarbi y para qué se utiliza

Edarbi contiene un principio activo llamado azilsartán medoxomilo y pertenece a una clase de medicamentos llamados antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI). La angiotensina II es una sustancia que se produce de forma natural en el cuerpo y que provoca la contracción de los vasos sanguíneos, aumentando así la tensión arterial. Edarbi bloquea este efecto de manera que los vasos sanguíneos se relajan, lo que ayuda a reducir la tensión arterial.

Este medicamento se utiliza para tratar la tensión arterial alta (hipertensión esencial) en pacientes adultos (mayores de 18 años de edad).

Se debe observar una reducción de la presión arterial dentro de las 2 semanas siguientes al inicio del tratamiento y se observará un efecto pleno de la dosis antes de que hayan transcurrido 4 semanas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Edarbi

NO tome Edarbi si

- es **alérgico** al azilsartán medoxomilo o alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- está **embarazada de más de 3 meses**. (También es mejor evitar tomar este medicamento al inicio del embarazo; ver sección embarazo).
- tiene diabetes mellitus o insuficiencia renal y le están tratando con un medicamento para bajar la presión arterial que contiene **aliskiren**.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Edarbi especialmente si:

- tiene problemas renales
- está siendo tratado con diálisis o ha sido sometido a un trasplante de riñón recientemente.
- padece una enfermedad hepática grave
- tiene problemas de corazón (como insuficiencia cardíaca o ataque cardíaco reciente)

- ha sufrido alguna vez un ictus
- tiene la tensión arterial baja o siente mareos o vahídos
- vomita, ha sufrido vómitos intensos recientemente o sufre diarrea
- presenta un nivel elevado de potasio en la sangre (según muestren los análisis de sangre)
- padece una enfermedad de la glándula suprarrenal llamada hiperaldosteronismo primario
- le han dicho que padece un estrechamiento de las válvulas del corazón (llamado “estenosis de la válvula aórtica o mitral”) o que el espesor de su músculo cardíaco presenta un incremento anómalo (llamado “miocardiopatía hipertrófica obstructiva”)
- está tomando alguno de los siguientes medicamentos utilizados para tratar la presión arterial alta (hipertensión):
 - o un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (por ejemplo enalapril, lisinopril, ramipril), en particular si sufre problemas renales relacionados con la diabetes.
 - o aliskiren

Puede que su médico le controle la función renal, la presión arterial y los niveles de electrolitos en la sangre (por ejemplo, potasio), a intervalos regulares.

Ver también la información bajo el encabezado “No tome Edarbi”.

Debe informar a su médico si cree que está embarazada (o si planea quedarse embarazada). No se recomienda utilizar Edarbi al inicio del embarazo y EN NINGÚN CASO se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo porque puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento (ver sección “Embarazo y lactancia”). Edarbi puede ser menos eficaz en la reducción de la tensión arterial en los pacientes de raza negra.

Niños y adolescentes

Únicamente existen datos limitados sobre el uso de Edarbi en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. Por lo tanto, este medicamento no se debe administrar Edarbi a niños o adolescentes.

Otros medicamentos y Edarbi

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Edarbi puede afectar al modo de acción de otros medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto en Edarbi.

En particular, informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- Litio (un medicamento usado para los problemas de salud mental)
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como ibuprofeno, diclofenaco o celecoxib (medicamentos usados para aliviar el dolor y la inflamación)
- Ácido acetilsalicílico si está tomando más de 3 g al día (medicamento usado para aliviar el dolor y la inflamación)
- Medicamentos que aumentan la cantidad de potasio en la sangre; estos incluyen suplementos de potasio, medicamentos ahorradores de potasio (ciertos diuréticos) o sustitutos de la sal con contenido de potasio
- Heparina (un medicamento usado para diluir la sangre)
- Diuréticos
- Aliskiren u otros medicamentos usados para reducir la tensión arterial (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II, tales como enalapril, lisinopril, ramipril o valsartán, telmisartán, irbesartán).

Puede que su médico deba modificar su dosis y/o tomar otras precauciones si está tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o aliskiren (ver también la información bajo los encabezados “No tome Edarbi” y “Advertencias y precauciones”).

Embarazo y lactancia

Embarazo

Debe informar a su médico si cree que está embarazada (o si planea quedarse embarazada). Por lo

general, su médico le aconsejará que deje de tomar este medicamento antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento en lugar de Edarbi. No se recomienda utilizar Edarbi al inicio del embarazo y EN NINGÚN CASO se debe administrar a partir del tercer mes de embarazo, ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia puesto que no se recomienda utilizar Edarbi durante la lactancia. Su médico puede elegir otro tratamiento para usted que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos a término o prematuros.

Conducción y uso de máquinas

No es probable que Edarbi tenga un efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, algunas personas pueden sentirse cansadas o mareadas cuando toman este medicamento y si le ocurre esto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

Edarbi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Edarbi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Es importante seguir tomando Edarbi cada día a la misma hora.

Edarbi es para uso oral. Tome el comprimido con abundante cantidad de agua.

Puede tomar este medicamento con o sin alimentos.

- La dosis inicial habitual es de 40 mg una vez al día. Su médico podrá aumentar esa dosis hasta un máximo de 80 mg una vez al día dependiendo de la respuesta de la tensión arterial.
- En pacientes de edad muy avanzada, por ejemplo (mayores de 75 años), es posible que su médico recomiende una dosis inicial menor, de 20 mg una vez al día.
- Si usted sufre una enfermedad del hígado leve o moderada, es posible que su médico recomiende una dosis inicial menor, de 20 mg una vez al día.
- En pacientes que han perdido líquido corporal recientemente, p. ej. a causa de vómitos o diarrea o por tomar diuréticos, es posible que su médico recomiende una dosis inicial menor, de 20 mg una vez al día.
- Si usted sufre de alguna otra enfermedad concomitante, tal como enfermedad renal o insuficiencia cardiaca su médico decidirá cuál es la dosis inicial más adecuada.

Si toma más Edarbi del que debe

Si toma demasiados comprimidos o si otra persona toma su medicamento, contacte con su médico inmediatamente. Es posible que se sienta débil o mareado si toma más de lo que debiera.

Si olvidó tomar Edarbi

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Edarbi

Si interrumpe el tratamiento con Edarbi, es posible que su tensión arterial vuelva a subir. Por lo tanto, no deje de tomar Edarbi sin consultar antes con su médico cuáles son las opciones de tratamiento alternativas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Edarbi y consulte con un médico inmediatamente si sufre alguna de las siguientes reacciones alérgicas, que ocurren raramente (puede afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Dificultad para respirar, o tragar, o inflamación de la cara, labios, lengua y/o garganta (angioedema)
- Picor de la piel con bultos.

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas):

- Mareo
- Diarrea
- Aumento de la creatinfosfokinasa en sangre (un indicador de daño muscular).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas):

- Tensión arterial baja, que puede hacerle sentir débil o mareado
- Sensación de cansancio
- Inflamación de las manos, tobillos o pies (edema periférico)
- Erupción cutánea, picor
- Náuseas
- Espasmos musculares
- Aumento de la creatinina sérica en la sangre (un indicador de la función renal)
- Aumento del ácido úrico en sangre.

Efectos adversos raros (pueden afectar a hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Cambios en los resultados de los análisis de sangre, incluido un descenso de los niveles de una proteína en los glóbulos rojos (hemoglobina).

Cuando Edarbi se toma con clortalidona (un diurético), se han observado con frecuencia (en menos de 1 de cada 10 usuarios) niveles más altos de ciertas sustancias químicas en la sangre (como la creatinina), que son indicadores de la función renal, y también es frecuente la tensión arterial baja.

La inflamación de las manos, tobillos o pies es más frecuente (en menos de 1 de cada 10 usuarios) cuando se toma Edarbi con amlodipino (un bloqueante de los canales de calcio para tratar la hipotensión) que cuando se toma Edarbi solo (menos de 1 de cada 100 usuarios). La frecuencia de este efecto es mayor cuando se toma amlodipino solo.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Edarbi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar Edarbi en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad. Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Edarbi

- El **principio activo** es azilsartán medoxomilo (como potasio).

Edarbi 20 mg: cada comprimido contiene 20 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

Edarbi 40 mg: cada comprimido contiene 40 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

Edarbi 80 mg: cada comprimido contiene 80 mg de azilsartán medoxomilo (como potasio)

- Los **demás componentes** son manitol, ácido fumárico, hidróxido de sodio, hidroxipropilcelulosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos son redondos y blancos, grabados con la leyenda “ASL” en un lado y “20”, “40” u “80” en el otro.

Edarbi se dispensa en blísteres, cada uno de los cuales contiene 14 o 15 comprimidos, dentro de cajas que contienen 14, 28, 56 o 98 comprimidos, o blísteres integrados con desecante, cada uno de los cuales contiene 14 o 15 comprimidos, dentro de cajas que contienen 14, 28, 30, 56, 90 o 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

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

Responsable de la fabricación:

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda UAB

Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България

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

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o
Tel: +420 234 722 722

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.