

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

Edarclor 40 mg + 12.5 mg comprimidos revestidos por película.

Edarclor 40 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Edarclor 40 mg + 12.5 mg comprimidos revestidos por película:

Cada comprimido contém 40 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio) e 12.5 mg de clorotalidona.

Edarclor 40 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película:

Cada comprimido contém 40 mg de azilsartan medoxomilo (sob a forma de potássio) e 25 mg de clorotalidona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Edarclor 40 mg + 12.5 mg comprimidos revestidos por película:

Comprimido revestido por película de cor vermelho pálido, redondo, biconvexo, com A/C 40/12.5 gravado numa das faces.

Edarclor 40 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película:

Comprimido revestido por película de cor vermelho claro, redondo, biconvexo, com A/C 40/25 gravado numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão em adultos.

Edarclor é uma associação de dose fixa indicada em adultos cuja pressão arterial não é adequadamente controlada por monoterapia com azilsartan medoxomilo.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose inicial recomendada é de 40 mg/12.5 mg uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com monoterapia anti-hipertensiva corrente como Edarbi 40 mg ou Edarbi 80 mg.

Se necessário a dose pode ser aumentada para um máximo de 40 mg/25 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensor perto do máximo torna-se normalmente evidente ao fim de 1-2 semanas, com os efeitos máximos atingidos às 4 semanas.

Populações especiais

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Não é necessário um ajuste inicial da dose com o Edarclor nos doentes idosos; nos doentes muito idosos (≥ 75 anos), que podem apresentar um maior risco de acontecimentos adversos, o tratamento deve ser efetuado com precaução e recomenda-se uma monitorização médica apertada (ver secção 5.2).

Compromisso renal

A clorotalidona, um dos componentes ativos do Edarclor, não deve ser usada em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 mL/min/1.73m²) e anúria (ver secção 4.3). Não há experiência da administração de Edarclor em doentes com transplante renal recente. Não é necessário um ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (TFG ≥ 30 - < 90 mL/min/1.73m²).

Afeção hepática

A clorotalidona, um dos componentes ativos do Edarclor, não deve ser usada em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3). É limitada a experiência de utilização do Edarclor em doentes com afeção hepática ligeira a moderada; no entanto não é necessário um ajuste inicial da dose de Edarclor em doentes com afeção hepática ligeira a moderada.

As tiazidas devem ser usadas com precaução em doentes com afeção da função hepática (ver secções 4.3 e 4.4). Alterações menores do equilíbrio hidro eletrolítico devidas a diuréticos tiazídicos podem precipitar um coma hepático. Recomenda-se monitorização estreita (ver secção 5.2).

Depleção do volume intravascular

Para os doentes com depleção do volume intravascular ou depleção do sal (por exemplo doentes com vômitos, diarreia ou a tomar doses altas de diuréticos), o Edarclor deve ser iniciado sob supervisão médica estreita, apenas após ter sido alcançado um volume correto (ver secção 4.4).

Uma resposta hipotensiva temporária devida a depleção de volume não impede que os doentes continuem o tratamento, o qual pode normalmente ser continuado sem dificuldade uma vez estabilizados a pressão arterial e o estado do volume.

Insuficiência cardíaca

Recomenda-se precaução em doentes hipertensos com insuficiência cardíaca congestiva dado que não existe experiência de utilização de Edarclor nestes doentes (ver secção 4.4).

População de raça negra

Não é necessário um ajuste da dose na população de raça negra, a qual é normalmente caracterizada como hipertensos de "baixa renina" com uma resposta atenuada aos antagonistas do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). O efeito na pressão arterial e o perfil de segurança do Edarclor em doentes de raça negra são similares aos observados na população não negra.

População pediátrica

A segurança e eficácia do Edarclor em crianças e adolescentes dos 0 aos < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

O Edarclor 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.
- Gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Afecção hepática grave.
- Compromisso renal grave (TFG <30 mL/min/1.73m²).
- Anúria.
- Hiponatremia refratária (ver secções 4.4 e 4.8).
- Hipercalemia (ver secção 4.4).
- Hiperuricemia sintomática (ver secções 4.4 e 4.8).
- O uso concomitante de Edarclor com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 mL/min/1.73m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

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, hipercalemia ou 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.

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, ou doença renal subjacente, incluindo estenose bilateral da artéria renal), o tratamento com medicamentos que afetam este sistema, como os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II, foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda. Não pode ser excluída a possibilidade de efeitos semelhantes com o Edarclor.

A avaliação de doentes hipertensos com o SRAA ativado deve incluir a avaliação periódica da função renal e dos níveis de eletrólitos.

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.

Compromisso renal

A clorotalidona, um dos componentes ativos do Edarclor, não deve ser usada no caso de compromisso renal grave (TFG <30 mL/min/1.73m²) (ver secção 4.3). Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Em doentes com compromisso renal devem ser avaliados possíveis agravamentos da função renal, através da monitorização periódica da creatinina sérica e dos níveis de eletrólitos. É mais provável que sejam reportados valores anormalmente elevados da creatinina sérica em doentes com compromisso renal. Nestes doentes, o Edarclor deve ser titulado cuidadosamente com monitorização da pressão arterial e dos parâmetros da função renal. A função renal pode piorar em doentes com estenose arterial renal.

A clorotalidona deve ser usada com precaução em doentes com compromisso renal, uma vez que a clorotalidona pode precipitar azotemia. Se se tornar evidente uma progressão do compromisso renal deve ser considerada a suspensão ou descontinuação da terapêutica diurética.

Transplante renal

Atualmente não existe experiência com a utilização de Edarclor em doentes que foram recentemente submetidos a um transplante renal.

Afeção hepática

A clorotalidona, um dos componentes ativos do Edarclor, não deve ser usada em caso de afeção hepática grave (ver secção 4.3).

É limitada a experiência de utilização do Edarclor em doentes com afeção hepática ligeira a moderada, no entanto, com base nos dados de PK, não é necessário o ajuste da dose inicial de Edarclor em doentes com afeção hepática ligeira ou moderada. Alterações menores do equilíbrio hidro eletrolítico devidas a diuréticos tiazídicos podem precipitar coma hepático. Recomenda-se por isso monitorização estreita (ver secção 5.2)

Hipotensão em doentes com depleção do volume e/ou sal

Em doentes com possível depleção do volume intravascular ou depleção de sal (por exemplo, doentes com vômitos, diarreia ou doentes a tomar doses altas de diuréticos), o Edarclor deve ser iniciado sob supervisão médica estreita (ver secção 4.2). A depleção de volume e/ou depleção de sal devem ser corrigidas antes de iniciar o tratamento com Edarclor.

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 Edarclor nestes doentes.

Desequilíbrio eletrolítico

Como com qualquer doente a receber terapêutica diurética, deve ser efetuada periodicamente a determinação dos eletrólitos séricos.

As tiazidas podem provocar desequilíbrio hidroeletrolítico (incluindo hipocaliemia, hipercalcemia, hiponatremia e alcalose hipocloremica). Os sinais de alarme de um desequilíbrio hidro eletrolítico são secura da boca, sede, astenia, letargia, sonolência, inquietação, dores ou câibras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrointestinais como náuseas ou vômitos (ver secção 4.8). O desequilíbrio hidro eletrolítico deve ser corrigido antes de iniciar o tratamento com Edarclor.

Hipocaliemia

A hipocaliemia é uma reação adversa dependente da dose que pode desenvolver-se durante a monoterapia com clorotalidona. Observou-se que a terapêutica concomitante com azilsartan medoxomilo reduz a hipocaliemia associada à clorotalidona. A coadministração de digitálicos pode exacerbar os efeitos adversos da hipocaliemia. A hipocaliemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Edarclor.

Hipercaliemia

Devido ao antagonismo dos recetores da angiotensina II pelo componente do Edarclor azilsartan medoxomilo, pode ocorrer hipercaliemia. Embora não tenha sido documentada hipercaliemia clinicamente significativa com o Edarclor, os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem compromisso renal e/ou insuficiência cardíaca, e diabetes mellitus. Os diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou os substitutos do sal contendo potássio devem ser coadministrados com Edarclor de forma cuidadosa (ver secção 4.5).

Hiponatremia e alcalose hipocloremica

Verificou-se que as tiazidas induzem hiponatremia. O Edarclor não deve ser usado em doentes com hiponatremia refratária (ver secção 4.3). O défice de cloretos é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

Hipercalcemia

As tiazidas podem diminuir a excreção de cálcio na urina e causar uma elevação do cálcio sérico, intermitente e ligeira na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia acentuada pode ser evidência de um hiperparatiroidismo oculto. As tiazidas devem ser descontinuadas antes de serem efetuados testes da função paratiroideia. O Edarclor não deve ser usado em doentes com hipercalcemia (ver secção 4.3).

Hipomagneemia

Verificou-se que as tiazidas aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagneemia (ver secção 4.5).

Estenose aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Como com outros agentes que causam vasodilatação ou depleção de volume, está indicada especial precaução em doentes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou de cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica (CMOH).

Efeitos metabólicos e endócrinos

A terapêutica com tiazidas pode alterar a tolerância à glucose, pelo que pode ser necessário um ajuste da dose de insulina ou da terapêutica antidiabética. Uma diabetes mellitus latente pode tornar-se manifesta durante a terapêutica com tiazidas. Tem sido associado à terapêutica diurética tiazídica um aumento dos níveis de colesterol e dos triglicéridos.

Hiperuricemia

Pode ocorrer hiperuricemia ou desenvolver-se gota em alguns doentes a receberem clorotalidona ou outros diuréticos tiazídicos. O Edarclor não deve ser usado em doentes com hiperuricemia sintomática (ver secção 4.3).

Gravidez

O Edarclor não deve ser usado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II 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 antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Os diuréticos não devem ser usados para o tratamento do edema ou da hipertensão na gravidez (ver secção 4.6).

Lítio

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

População pediátrica

Não foi estabelecida a segurança e eficácia do Edarclor em crianças e adolescentes com idades entre os 0 e <18 anos. Não existem dados disponíveis.

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. A depuração renal do lítio é reduzida pelos diuréticos, como a clorotalidona, aumentando o risco de toxicidade do lítio.

Devido à falta de experiência com a utilização concomitante de Edarclor e lítio, não se recomenda esta associação. Caso a associação seja necessária, deve considerar-se a monitorização dos níveis séricos do lítio durante a utilização do Edarclor.

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 AINEs (i.e. inibidores seletivos da COX-2, ácido acetilsalicílico (>3 g/dia) e AINEs não seletivos) pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensor. Além disso, em doentes idosos, doentes com depleção de volume (incluindo os que recebem uma terapêutica diurética), ou doentes com compromisso da função renal, a utilização concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e AINEs pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal (incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda) e a um aumento no potássio sérico. Por conseguinte, recomenda-se uma hidratação adequada e uma monitorização da função renal no início do tratamento.

Suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio e outras substâncias que podem aumentar os níveis de potássio

Com base na experiência do uso de outros medicamentos que afetam o SRAA, a utilização de Edarclor com suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio (por ex. heparina) pode originar aumentos do potássio sérico em doentes hipertensos (ver secção 4.4).

Digitálicos

A coadministração de digitálicos pode exacerbar os efeitos adversos da hipocaliemia (ver secção 4.4).

Informações adicionais

Edarclor

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).

A farmacocinética do azilsartan medoxomilo e da clorotalidona não é alterada quando os fármacos são coadministrados.

Não foram efetuados estudos de interações medicamentosas com outros medicamentos e Edarclor, embora tenham sido conduzidos estudos com o azilsartan medoxomilo e com a clorotalidona.

Azilsartan medoxomilo

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 um profármaco, que é rapidamente hidrolisado na sua fração ativa azilsartan por esterases no 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 esterasas.

Clorotalidona

Os diuréticos potenciam a ação dos derivados curare e dos agentes anti-hipertensivos (por ex. guanetidina, metildopa, bloqueadores beta, vasodilatadores, antagonistas do cálcio, inibidores da ECA e ARAs).

O efeito hipocaliémico da clorotalidona pode ser potenciado por corticosteroides, ACTH, agonistas β_2 , anfotericina e carbenoloxona.

Alopurinol

A coadministração de clorotalidona pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Amantadina

A clorotalidona pode aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

Agentes anticolinérgicos (ex. atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade da clorotalidona ao diminuir a motilidade gastrointestinal e a taxa de esvaziamento do estômago.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina)

Podem ser necessários ajustes das doses dos medicamentos antidiabéticos.

Sais de cálcio

Os efeitos farmacológicos quer dos sais de cálcio quer da vitamina D podem ser aumentados, a níveis clinicamente significativos, quando estes são administrados juntamente com clorotalidona.

Ciclosporina

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações do tipo gota.

Colestiramina

A absorção da clorotalidona é reduzida na presença de resinas de troca aniónica. Pode ser esperada uma diminuição do efeito farmacológico.

Agentes citotóxicos

A administração concomitante pode reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos (ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielossupressivos.

Diazóxido

O efeito hiperglicémico do diazóxido pode ser potenciado pela clorotalidona.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O Edarclor não deve ser usado na gravidez (ver secção 4.3 e 4.4).

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).
As tiazidas são contraindicadas na gravidez (ver secção 4.3 e 4.4).

Não existem dados clínicos decorrentes da utilização de Edarclor em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Azilsartan medoxomilo

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

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

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

Clorotalidona

Os diuréticos não devem ser usados no tratamento do edema ou da hipertensão durante a gravidez pois o seu uso pode estar associado com hipovolemia, aumento da viscosidade do sangue e redução da perfusão placentária. Verificou-se que os diuréticos como a clorotalidona atravessam a barreira placentária e são encontrados no sangue do cordão umbilical. Existem casos descritos de depressão da medula óssea no feto, trombocitopenia e icterícia fetal e neonatal associados ao uso de diuréticos do tipo tiazida.

Amamentação

Não se encontra disponível informação sobre a utilização de Edarclor ou azilsartan medoxomilo durante a amamentação. No entanto, a clorotalidona é excretada no leite materno pelo que o Edarclor não é recomendado durante a amamentação. 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 de Edarclor na fertilidade humana. Estudos não-clínicos demonstraram que o azilsartan medoxomilo não parece afetar 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 do Edarclor 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 tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O Edarclor foi avaliado em termos de segurança em estudos clínicos com doentes tratados durante até 52 semanas. Nestes estudos clínicos, as reações adversas associadas ao tratamento com Edarclor foram, na sua maioria, ligeiras ou moderadas. A reação adversa mais frequente foi aumento da creatinina no sangue. Os aumentos da creatinina sanguínea foram relacionados com a dose e na sua maioria temporários ou não progressivos durante o tratamento, e reversíveis após cessação do tratamento. A incidência de reações adversas com Edarclor não foi afetada pelo género, idade ou raça.

Investigação Clínica

Em estudos de curta duração, o perfil de segurança foi comparável com comparadores ativos e não apresentou diferenças clinicamente importantes através de diversos subgrupos incluindo idade, género ou raça. Quando o Edarclor foi administrado a doentes não adequadamente controlados com azilsartan medoxomilo 40 mg, o perfil de segurança global de Edarclor 40 mg/12.5 mg foi similar ao perfil de segurança de azilsartan medoxomil 40 mg. Edarclor 40 mg/25 mg foi igualmente seguro e bem tolerado, embora a elevação da creatinina no sangue, cefaleias e tonturas tenham ocorrido mais frequentemente em associação com uma maior redução da pressão arterial. No estudo de segurança de longo prazo em doentes com compromisso renal moderado, os acontecimentos adversos observados foram similares para o Edarclor quando comparado com olmesartan medoxomilo/hidroclorotiazida.

Estudos de efeitos cardiovasculares demonstraram que o tratamento a longo prazo com clortalidona reduz o risco de mortalidade e morbilidade cardiovasculares.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas baseadas nos dados agregados de todos ensaios clínicos de fase 3 são apresentadas em baixo, de acordo com as classes de sistemas 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 ($\geq 1/1,000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$); muito raras ($< 1/10,000$), incluindo notificações isoladas. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Anemia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Aumento do ácido úrico no sangue, hiperuricémia
	Pouco frequentes	Hipocaliemia, aumento do potássio no sangue, hiponatremia, diminuição do sódio no sangue, gota
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas, tonturas posturais
	Pouco frequentes	Síncope, parastesia
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia, náuseas
	Pouco frequentes	Vômitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea, prurido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Espasmos musculares
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento da creatinina no sangue
	Frequentes	Aumento da ureia no sangue
	Pouco frequentes	Aumento da glicose no sangue

Informação adicional sobre os componentes individuais

As reações adversas que se sabe ocorrerem com cada componente administrado isoladamente mas que não foram observadas nos estudos clínicos podem ocorrer durante o tratamento com Edarclor.

Azilsartan medoxomilo

Adicionalmente às reações adversas descritas acima para o Edarclor, foram notificadas as seguintes reações adversas para o azilsartan medoxomilo:

Edema periférico, enxaqueca e aumento da creatinina fosfoquinase no sangue foram notificadas como reações adversas pouco frequentes.

Durante os ensaios clínicos foi raramente notificado compromisso renal. Pode ocorrer raramente angioedema grave ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$).

Clorotalidona

Adicionalmente às reações adversas listadas acima para o Edarclor, foram notificadas as seguintes reações adversas para a clorotalidona:

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raras	Trombocitopenia, leucopenia, agranulocitose, eosinofilia
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Aumento dos lípidos no sangue
	Frequentes	Hipomagnesemia
	Raras	Hipercalcemia, glicosúria, agravamento do estado metabólico diabético
	Muito raras	Alcalose hipocloremica
Doenças do sistema nervoso	Raras	Cefaleias

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Cardiopatias	Frequentes	Hipotensão postural
	Raras	Arritmias cardíacas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Raras	Edema pulmonar idiossincrático
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Perda de apetite, desconforto gastrointestinal menor
	Raras	Obstipação, dor gástrica
	Muito raras	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	Raras	Colestase intra-hepática ou icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Urticaria
	Raras	Fotossensibilização, vasculite cutânea
Doenças renais e urinárias	Raras	Nefrite intersticial alérgica
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Impotência

Descrição de reações adversas selecionadas

Compromisso renal e insuficiência renal foram notificados pouco frequentemente juntamente com aumento da creatinina no sangue; a maioria dos casos foi reversível quer durante o tratamento quer após a descontinuação do Edarclor e nenhum dos casos requereu diálise. Como com outros antagonistas dos recetores da angiotensina, pode raramente ocorrer angioedema grave ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Exames complementares de diagnóstico

Creatinina sérica

O aumento da creatinina sérica é um efeito farmacológico conhecido dos antagonistas do SRAA, como os antagonistas dos recetores da angiotensina e inibidores da ECA, e está relacionado com a extensão de redução da pressão arterial. O tratamento com Edarclor resultou numa maior incidência de aumentos da creatinina sérica, comparativamente com o azilsartan medoxomilo e a clorotalidona. Estes aumentos foram temporários ou não progressivos e reversíveis, e associados com acentuadas reduções da pressão arterial.

Ácido úrico

O Edarclor esteve associado a aumentos do ácido úrico sérico, consistentes com os efeitos farmacológicos conhecidos dos diuréticos. Os aumentos de ácido úrico são dependentes da dose, aumentando com a dose de clorotalidona, embora tenham sido pouco frequentes as notificações de gota nos grupos de tratamento, mesmo nos estudos de longo prazo.

Hemoglobina e hematócrito

O Edarclor esteve associado com reduções ligeiras nos níveis de hemoglobina, hematócrito, e na contagem de células vermelhas, consistentes com os efeitos farmacológicos conhecidos dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Experiência pós-comercialização

Foi notificada uma rara incidência de angioedema associado ao uso de Edarclor. Não foram identificadas outras reações adversas nas notificações espontâneas pós-comercialização.

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 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

É limitada a informação disponível relacionada com a sobredosagem com Edarclor em humanos.

Azilsartan medoxomilo

Com base em considerações farmacológicas, o mais provável é que as principais manifestações de uma sobredosagem com azilsartan medoxomilo sejam 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.

No caso de ocorrência de hipotensão sintomática, deve ser implementado um tratamento de suporte e os sinais vitais monitorizados. O azilsartan não é removido por diálise.

Clorotalidona

Os sintomas da sobredosagem com clorotalidona incluem náuseas, fraqueza, tonturas e distúrbios do equilíbrio eletrolítico. Não existe um antídoto específico, mas recomenda-se lavagem gástrica seguida de tratamento de suporte. Devem ser monitorizados a pressão arterial e o equilíbrio hidro eletrolítico e tomadas as medidas corretivas apropriadas. Pode ser indicada a administração intravenosa de líquidos e substituição dos eletrólitos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo fármaco-terapêutico: Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Antagonistas da angiotensina II, Código ATC: C09DA09.

O Edarclor é uma associação de dois agentes anti-hipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial: o pró-fármaco de um antagonista do recetor AT1 da angiotensina II, azilsartan medoxomilo, e um diurético do tipo tiazida, a clorotalidona.

Mecanismo de ação e efeito farmacodinâmico

O azilsartan medoxomilo é um pró-fármaco administrado por via oral que é rapidamente convertido por esterases no trato gastrointestinal e/ou durante a absorção, 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 libertação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de 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 de angiotensina II não eliminam o efeito anti-hipertensor do azilsartan.

A clorotalidona produz diurese com aumento da excreção de sódio e cloreto. O local de ação parece ser o início do túbulo contornado distal no nefrónio. O efeito diurético da clorotalidona é devido à inibição da reabsorção de sódio, inibindo a reabsorção de Na⁺Cl⁻ ao antagonizar o cotransportador de Na⁺Cl⁻ nesse local, o que leva ao aumento da excreção de água e sal.

Eficácia clínica e segurança

Eficácia clínica

Foi observada uma redução da pressão arterial praticamente aditiva da proporcionada pelos componentes individuais ao longo do intervalo posológico terapêutico, a qual persistiu por 24 horas.

Num estudo com a duração de 8 semanas, multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com ativo, fatorial de grupos paralelos, 1714 doentes com hipertensão essencial moderada a grave foram aleatorizados para um dos 11 grupos de tratamentos ativos que compararam o efeito relativo do Edarclor na pressão arterial com a respetiva monoterapia com os componentes sem titulação. O tratamento de associação com Edarclor resultou numa redução significativamente mais acentuada da pressão arterial sistólica e diastólica comparativamente com as respetivas monoterapias individuais conforme determinado pelas avaliações clínicas da pressão arterial (ver tabela 1). A monitorização da pressão arterial em ambulatório (MPAA), 22-24 horas após a dose, apresentou resultados similares.

Tabela 1. Alteração Média a partir do Valor Basal na Pressão Arterial Sistólica/Diastólica Clínica (mm Hg) na semana 8

Clorotalidona, mg	Azilsartan Medoxomilo, mg			
	0	20	40	80
0	N/A	-20 / -7	-23 / -9	-24 / -10
12.5	-21 / -7	-34 / -14	-37 / -16	-37 / -17
25	-27 / -9	-37 / -16	-40 / -17	-40 / -19

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com ativo, de grupos paralelos, conduzido em doentes com hipertensão de grau 2 ou 3, não controlada adequadamente com azilsartan medoxomilo 40 mg, a pressão arterial sistólica alvo clínico (<140 mm Hg para a população em geral e <130 mm Hg para os doentes com diabetes ou CKD) foi alcançada em 63% dos doentes tratados com azilsartan medoxomilo e clorotalidona 40 mg/12.5 mg e 78% dos doentes tratados com azilsartan medoxomilo e clorotalidona 40 mg/25 mg, comparativamente com 35% dos doentes que permaneceram com azilsartan medoxomilo 40 mg. Após um período inicial de 4 semanas de tratamento com Edarbi 40 mg, o tratamento com Edarclor dos indivíduos cuja pressão arterial permanecia igual ou superior a 140 mm Hg resultou numa redução da pressão arterial sistólica/diastólica de 15.8/7.7 mm Hg (40 mg/12.5 mg) e 21.1/10.3 mm Hg (40 mg/25 mg) comparativamente com 6.4/3.2 mm Hg nos doentes que permaneceram com azilsartan medoxomilo 40 mg.

Em dois estudos de titulação, aleatorizados, de dupla ocultação, o azilsartan medoxomilo e a clorotalidona produziram uma maior redução da pressão arterial sistólica e diastólica comparativamente com o olmesartan medoxomilo/hidroclorotiazida em doentes com hipertensão moderada a grave.

O efeito de redução da pressão arterial do Edarclor é mantido ao longo de um período de 24 horas, ocorrendo a maior parte do efeito anti-hipertensivo em 1-2 semanas do início do tratamento e mantendo-se durante até 12 meses de avaliação.

O Edarclor originou fortes reduções em todos os parâmetros da pressão arterial ao longo de diversos sub-grupos incluindo diferenças de idade, género ou raça. Em particular nos doentes de raça negra, o tratamento com Edarclor resultou em reduções da pressão arterial que foram, de uma forma geral, semelhantes às observadas na população em geral, apesar da conhecida resposta atenuada ao bloqueio do SRAA nesta população.

Efeito na repolarização cardíaca

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

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento deferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com Edarclor (azilsartan medoxomilo/clorotalidona) em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão, conforme a Paediatric Investigation Plan (PIP) decision (EMA/PDCO/430493/2012), na indicação autorizada (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) examinaram o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

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

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

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim ser usados 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 com um antagonista dos recetores da angiotensina 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

A administração concomitante de azilsartan 80 mg e clorotalidona 25 mg uma vez por dia durante 7 dias não afeta a farmacocinética de nenhuma das substâncias em indivíduos saudáveis.

Após administração oral do comprimido de dose fixa, o pico da concentração plasmática (C_{max}) da clorotalidona é 45% superior comparativamente com a administração de clorotalidona e azilsartan em comprimidos separados. A extensão da absorção definida pela área sob a curva (AUC) quer do azilsartan quer da clorotalidona após a administração de Edarclor é similar à observada quando o azilsartan e a clorotalidona são administrados em comprimidos separados.

O Edarclor pode ser administrado com ou sem alimentos.

As secções seguintes descrevem as propriedades farmacocinéticas dos componentes individuais do Edarclor (azilsartan medoxomilo/clorotalidona) conforme apresentadas nos seus respetivos Resumos das Características do Medicamento.

Absorção

Azilsartan medoxomilo

Após administração oral o azilsartan medoxomilo é rapidamente hidrolisado a azilsartan, o metabolito ativo, no trato gastrointestinal durante a absorção. O azilsartan medoxomilo não é detetado no plasma após administração oral. Com base em estudos *in vitro*, a carboximetilenebutenolidase está envolvida na hidrólise no intestino e no fígado. Adicionalmente, esterases plasmáticas estão envolvidas na hidrólise do azilsartan medoxomilo em azilsartan.

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 tempo para atingir a concentração máxima (T_{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).

Clorotalidona

A biodisponibilidade estimada da clorotalidona é de cerca de 64 após 8 a 12 horas da administração. Com doses diárias repetidas de 50 mg, o estado estacionário médio das concentrações no sangue de 7.2 µg/ml (21.2 µmo/L), determinado no final do intervalo de 24 horas da administração, é alcançado após 1 a 2 semanas.

Distribuição

Azilsartan medoxomilo

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

Clorotalidona

No sangue inteiro, a clorotalidona liga-se predominantemente à anidrase carbónica dos eritrócitos. *In vitro*, a ligação da clorotalidona às proteínas plasmáticas é aproximadamente 76%, sendo a principal proteína de ligação a albumina.

A clorotalidona atravessa a barreira placentária e é excretada no leite materno. Em mulheres tratadas com 50 mg de clorotalidona por dia antes e após o parto, os níveis de clorotalidona no sangue do feto foram cerca de 15% dos encontrados no sangue materno. As concentrações de clorotalidona no líquido amniótico e no leite materno são aproximadamente 4% do nível no sangue materno correspondente.

Biotransformação

Azilsartan medoxomilo

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 nos humanos, corresponderam aproximadamente a 50% e menos de 1% da exposição ao azilsartan, respetivamente. O M-I e o M-II não contribuem para a atividade farmacológica do Edarclor. A principal enzima responsável pelo metabolismo do azilsartan é a CYP2C9

Clorotalidona

O metabolismo e a excreção hepática na bÍlis constituem uma via menor de eliminação. No intervalo de 120 horas, cerca de 70% da dose é excretada na urina e nas fezes, principalmente na forma inalterada.

Eliminação

Azilsartan medoxomilo

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 de 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.

Clorotalidona

A clorotalidona é eliminada do sangue inteiro e do plasma com uma semivida de eliminação em média de 50 horas. A semivida de eliminação não é alterada após administração crónica. A maior parte da dose de clorotalidona absorvida é excretada pelos rins, com uma depuração renal média de 60 ml/min.

Linearidade/não-linearidade

Azilsartan medoxomilo

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

Clorotalidona

Para doses de 25 mg e 50 mg, os valores de C_{max} são em média de 1.5 $\mu g/ml$ (4.4 $\mu mol/L$) e 3.2 $\mu g/ml$ (9.4 $\mu mol/L$) respetivamente. Para doses até 100 mg há um aumento proporcional da AUC.

Populações especiais

População pediátrica

A farmacocinética do azilsartan foi estudada em doentes pediátricos com hipertensão, com idades entre os 4 e 16 anos. Contudo, não foi estabelecida a segurança e eficácia em doentes pediátricos.

A farmacocinética da clorotalidona não está disponível em crianças com menos de 18 anos de idade.

Idosos

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

Nos doentes idosos a eliminação da clorotalidona é mais lenta que nos adultos jovens saudáveis, embora a absorção seja a mesma. Assim, recomenda-se precaução ao tratar doentes idosos (≥ 75 anos) com Edarclor (ver secção 4.2).

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 (TFG < 30 mL/min/1.73m²) ou doença renal de fase terminal (ver secção 4.2). A hemodiálise não remove o azilsartan da circulação sistémica.

A maior parte da dose absorvida de clorotalidona é excretada pelos rins; no entanto a disfunção renal não altera a farmacocinética da clorotalidona. O fator limitante da taxa de eliminação da clorotalidona do sangue ou plasma é muito provavelmente a afinidade do fármaco para a anidrase carbónica dos eritrócitos. Em resultado disso, não é necessário ajuste da dose de Edarclor em doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (TFG ≥ 30 - < 90 mL/min/1.73 m²).

Afeção hepática

A administração de azilsartan medoxomil 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 (a AUC aumentou em 1.3 a 1.6 vezes). O azilsartan não foi estudado em doentes com afeção hepática grave. A clorotalidona não foi estudada em doentes com afeção hepática.

O Edarclor é contraindicado em doentes com afeção grave da função hepática (ver secção 4.2).

Sexo

A farmacocinética do azilsartan não difere significativamente entre os homens e as mulheres. Numa análise da farmacocinética da população em doentes com hipertensão a receberem Edarclor, os indivíduos do sexo masculino apresentaram uma exposição inferior (C_{max} e AUC) à observada nos do sexo feminino ($\leq 30\%$). As diferenças na farmacocinética não são consideradas clinicamente relevantes.

Não é necessário ajuste da dose com base no sexo.

Raça

A farmacocinética do azilsartan não difere significativamente entre as populações de raça negra e de raça branca. Numa análise da farmacocinética da população em doentes com hipertensão a receberem Edarclor, não se observou efeito da raça na farmacocinética do azilsartan ou da clorotalidona. Não é necessário um ajuste da dose com base na raça.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Azilsartan medoxomilo/clorotalidona

Não foram efetuados estudos de mutagenicidade, carcinogenicidade ou fertilidade com a associação de azilsartan medoxomilo e clorotalidona.

A diminuição dos níveis plasmáticos de potássio e mineralização corticomedular renal atribuídas ao tratamento com clorotalidona não foram observados após tratamento com clorotalidona, azilsartan medoxomilo e M-II em associação. Não se verificaram toxicidades inesperadas ou únicas relacionadas com a administração da associação

Num estudo de desenvolvimento embrio-fetal em ratos, não se observou teratogenicidade ou aumento da mortalidade fetal da descendência de progenitoras que receberam azilsartan

medoxomilo, M-II e clorotalidona concomitantemente durante o período de organogênese em doses maternas tóxicas.

Azilsartan medoxomilo

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 receptores 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 fêmea grávidas e foram excretados no leite de ratos lactantes. Nos estudos da toxicidade de reprodução e desenvolvimento, não se observaram efeitos na fertilidade masculina ou feminina e não houve evidência de um efeito teratogênico, em ratos ou coelhos. No entanto, os estudos peri e pós-natais em animais, nos quais a administração continuou ao longo da amamentação, apontaram para algum potencial perigoso para o desenvolvimento pós-natal da descendência, tal como peso corporal mais baixo, um ligeiro atraso do desenvolvimento físico (erupção retardada dos incisivos, descolamento do pavilhão auricular, abertura dos olhos) e taxas de mortalidade mais elevadas. O azilsartan e o M-II não apresentaram evidência de mutagenicidade ou atividade clastogênica relevante, em estudos *in vitro* ou *in vivo* nem evidência de carcinogenicidade em ratos ou ratinhos.

Clorotalidona

Relatórios na literatura indicam que o tratamento com clorotalidona não produz toxicidade reprodutiva nas progenitoras nem provoca mortalidade embrio-fetal ou teratogenicidade em fêmeas grávidas de ratinhos, ratos, hamsters ou coelhos. Foi demonstrado que a clorotalidona é um tratamento profilático seguro e eficaz da toxemia em mulheres grávidas com pelo menos 30 semanas de gravidez e com risco elevado de desenvolverem esta condição

Avaliação do Risco Ambiental

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Manitol (E 421)
Ácido fumárico (E 297) (para acerto do pH)
Hidróxido de sódio (para acerto do pH)
Hidroxipropilcelulose (E 463)
Crospovidona (Tipo A)
Celulose microcristalina (E 460)
Estearato de magnésio (E 572)
Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro vermelho (E172)
Hipromelose 2910
Talco
Macrogol 8000

Tinta de impressão cinzenta F1:
Goma laca
Óxido de ferro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixas contendo blisters de alumínio/alumínio integradas ou não com excipiente.

Apresentações:

Um blister contém 14 comprimidos.

14, 28 ou 56 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

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

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 Limited
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 no Artigo 107c (7) da Diretiva 2001/83/CE e publicado no portal europeu de medicamentos.

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

Plano de Gestão do Risco (PGR)

O titular da AIM deve efetuar as atividades e intervenções de farmacovigilância requeridas, detalhadas no Plano de Gestão de Risco 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, estes podem ser apresentados ao mesmo tempo.

<Medidas adicionais de minimização do risco>

<Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização>

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

APROVADO EM
29-10-2015
INFARMED

Descrição	Data limite