



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5585**

BUENOS AIRES, 04 AGO 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017373-13-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, representada por TAKEDA PHARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5585**

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

0) Que por expediente 1-0047-0000-017900-13-3 la firma recurrente presentó el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **5585**

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EDARBI CLD y nombre/s genérico/s AZILSARTAN MEDOXOMILO+ CLORTALIDONA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por TAKEDA PHARMA S.A., representante de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

5585

de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y presentar el Plan de Gestión de Riesgo debidamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, representada por TAKEDA PHARMA S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá encontrarse aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

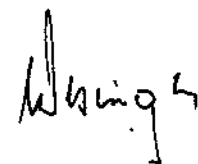
DISPOSICIÓN N° **5585**

ARTÍCULO 9°.- Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-017373-13-3

DISPOSICIÓN N°:

5585


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5585

Nombre comercial: EDARBI CLD.

Nombre/s genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO+ CLORTALIDONA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

Domicilio del establecimiento elaborador: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME,
YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Nombre o razón social del establecimiento del acondicionamiento secundario:
ANDERSON BRECON INC.

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545, ASSEMBLY DRIVE,
ROCKFORD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS.

País de Consumo incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de Procedencia incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS
UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION
Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

5585

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EDARBI CLD.

Clasificación ATC: C09CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SE PUEDE USAR COMO TERAPIA INICIAL SI ES PROBABLE QUE EL PACIENTE NECESITE VARIOS FARMACOS PARA LOGRAR EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL.

Concentración/es: 12.5 mg DE CLORTALIDONA, 40 mg DE AZILSARTAN MEDOXOMILO.

8. Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORTALIDONA 12.5 mg, AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.6 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.99 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 54 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 10.8 mg, CROSPOLIDONA 22.5 mg, OXIDO FÉRICO ROJO 0.01 mg, ACIDO FUMARICO 2 mg, HIDROXIDO SODICO 0.69 mg, MANITOL 211.23 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA IMPRESIÓN GRIS F1
C.S.P: PARA IMPRESIÓN.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLAS HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

g
r



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

5585

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 30 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C
EN LUGAR SECO PROTEGER DE LA HUMEDAD Y LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

Domicilio del establecimiento elaborador: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME,
YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Nombre o razón social del establecimiento del acondicionamiento secundario:
ANDERSON BRECON INC.

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545, ASSEMBLY DRIVE,
ROCKFORD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS.

País de Consumo incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de Procedencia incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS
UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION
Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EDARBI CLD.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

5585

Clasificación ATC: C09CA09.

Vía/s de administración: ORAL.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SE PUEDE USAR COMO TERAPIA INICIAL SI ES PROBABLE QUE EL PACIENTE NECESITE VARIOS FARMACOS PARA LOGRAR EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL.

Concentración/es: 25 mg DE CLORTALIDONA, 40 mg DE AZILSARTAN MEDOXOMILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORTALIDONA 25 mg, AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.6 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.94 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 54 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 10.8 mg, CROSPOLIDONA 22.5 mg, OXIDO FERRICO ROJO 0.06 mg, ACIDO FUMARICO 2 mg, HIDROXIDO SODICO 0.69 mg, MANITOL 198.73 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA IMPRESIÓN GRIS F1 C.S.P PARA IMPRESIÓN.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: BOTELLAS HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Handwritten signature and initials.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Período de vida Útil: 30 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C
EN LUGAR SECO PROTEGER DE LA HUMEDAD Y LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Domicilio del establecimiento elaborador: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME,
YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Nombre o razón social del establecimiento del acondicionamiento secundario:
ANDERSON BRECON INC.

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545, ASSEMBLY DRIVE,
ROCKFORD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS.

País de Consumo incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de Procedencia incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS
UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION
Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

5585

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 5585

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

5585



PROYECTO DE RÓTULO

Industria Japonesa

Envases por 7 comprimidos recubiertos

Procedencia Estados Unidos

EDARBI® CLD

AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg / CLORTALIDONA 12,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

EDARBI® CLD

Cada comprimido recubierto contiene:

Azilsartan medoxomilo (como ácido libre) 42,68 (40,00) mg
Clortalidona 12,5 mg

Excipientes: Manitol 211,23 mg; Celulosa microcristalina 54 mg; Ácido fumárico 2 mg; Hidróxido sódico 0,69 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,8 mg; Crospovidona 22,5 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; Talco 1,2 mg; Dióxido de titanio 0,99 mg; Óxido férrico rojo 0,01 mg; Tinta impresión Gris F1 c.s.p. para impresión

POSOLOGÍA: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO, DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NOTA: Idéntico texto llevarán las presentaciones por 14, 15, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco.
Mantener el frasco bien cerrado. Protéjase de la humedad y la luz. Consérvese en su empaque original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote N°/Fecha de vencimiento:

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku

Osaka, Japón

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio Jannetello
Apoderado

558



Empaque y Procedencia:
4545 Assembly Drive, Rockford,
Illinois, Estados Unidos

Laboratorio TAKEDA PHARMA S.A.
Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannariello
Apoderado

5585



PROYECTO DE RÓTULO

Industria Japonesa

Envases por 7 comprimidos recubiertos

Procedencia Estados Unidos

EDARBI® CLD

AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg / CLORTALIDONA 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

EDARBI® CLD

Cada comprimido recubierto contiene:

Azilsartan medoxomilo (como ácido libre) 42,68 (40,00) mg
Clortalidona 25 mg

Excipientes: Manitol 198,73 mg; Celulosa microcristalina 54 mg; Ácido fumárico 2 mg; Hidróxido sódico 0,69 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,8 mg; Crospovidona 22,5 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; Talco 1,2 mg; Dióxido de titanio 0,94 mg; Óxido férrico rojo 0,06 mg; Tinta impresión Gris F1 c.s.p. para impresión

POSOLÓGIA: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO, DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NOTA: Idéntico texto llevarán las presentaciones por 14, 15, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco. Mantener el frasco bien cerrado. Protéjase de la humedad y la luz. Consérvese en su empaque original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote N°/Fecha de vencimiento:


Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku

Osaka, Japón

TAKEDA PHARMA S.A.
Julio Alberto Mariello
Apoderado



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

558 F



Empaque y Procedencia:
4545 Assembly Drive, Rockford,
Illinois, Estados Unidos

Laboratorio TAKEDA PHARMA S.A.
Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

TAKEDA Pharma S.A.
Julio Iannarletto
Apoderado

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

5585



PROYECTO DE PROSPECTO

EDARBI® CLD

AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg / CLORTALIDONA 12,5 mg

AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg / CLORTALIDONA 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Japonesa

Procedencia Estados Unidos

FÓRMULA

EDARBI® CLD 40 mg – 12,5 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Azilsartan medoxomilo (como ácido libre) 42,68 (40,00) mg
Clortalidona 12,5 mg

Excipientes: Manitol 211,23 mg; Celulosa microcristalina 54 mg; Ácido fumárico 2 mg; Hidróxido sódico 0,69 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,8 mg; Crospovidona 22,5 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; Talco 1,2 mg; Dióxido de titanio 0,99 mg; Óxido férrico rojo 0,01 mg; Tinta impresión Gris F1 c.s.p. para impresión

EDARBI® CLD 40 mg – 25 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Azilsartan medoxomilo (como ácido libre) 42,68 (40,00) mg
Clortalidona 25 mg

Excipientes: Manitol 198,73 mg; Celulosa microcristalina 54 mg; Ácido fumárico 2 mg; Hidróxido sódico 0,69 mg; Hidroxipropilcelulosa 10,8 mg; Crospovidona 22,5 mg; Estearato de magnesio 3,6 mg; Hipromelosa 2910 7,8 mg; Talco 1,2 mg; Dióxido de titanio 0,94 mg; Óxido férrico rojo 0,06 mg; Tinta impresión Gris F1 c.s.p. para impresión

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Edarbi CLD es un bloqueador de receptores de la angiotensina II (angiotensin II receptor blocker, ARB) y un producto diurético combinado similar a la tiazida, indicado para el tratamiento de la hipertensión moderada a grave, pues disminuye la presión arterial.

INDICACIONES CLÍNICAS

EDARBI CLD está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Edarbi CLD se puede usar como terapia inicial si es probable que el paciente necesite varios fármacos para lograr el control de la presión arterial.

Dra. 
Apoderada legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Edarbi CLD es una combinación de dosis fija de azilsartan medoxomil (ARB) y clortalidona (diurético similar a la tiazida).

El azilsartan medoxomil, un profármaco, se hidroliza a azilsartan en el tracto gastrointestinal durante la absorción. El azilsartan es un antagonista selectivo del receptor de la angiotensina II del subtipo AT1. La clortalidona es un diurético monosulfonamílico similar a la tiazida, que difiere químicamente de los diuréticos de tiazida por la falta de estructura benzotiadiazina.

Mecanismo de acción

Los ingredientes activos de Edarbi CLD actúan sobre dos mecanismos separados que participan en la regulación de la presión arterial. Específicamente, el azilsartan medoxomil bloquea la vasoconstricción y los efectos de retención de sodio de la angiotensina II en el músculo liso vascular y cardíaco y en las células suprarrenales y renales, y la clortalidona produce diuresis con mayor excreción de sodio y cloruros en el segmento cortical de dilución de la rama ascendente del asa de Henle de la nefrona.

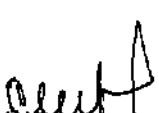
Azilsartan medoxomil

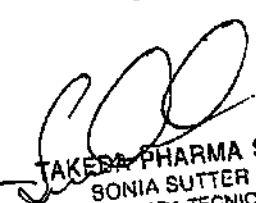
La angiotensina II se forma a partir de la angiotensina I mediante una reacción catalizada por enzimas convertidoras de la angiotensina (angiotensin-converting enzymes, ACE, cinasa II). La angiotensina II es el principal agente vasopresor del sistema renina-angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal del sodio. El azilsartan bloquea los efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II, al bloquear selectivamente la unión de la angiotensina II al receptor AT1 en muchos tejidos, como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por lo tanto, su acción es independiente de la vía de síntesis de la angiotensina II.

En muchos tejidos también se encuentra un receptor AT2, pero este receptor no parece estar asociado con la homeostasis cardiovascular. El azilsartan es más de 10,000 veces más afín al receptor AT1 que al receptor AT2.

El bloqueo del sistema de renina-angiotensina con inhibidores de las ACE, que inhiben la biosíntesis de la angiotensina II a partir de la angiotensina I, es ampliamente usado en el tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores de las ACE también inhiben la degradación de la bradiquinina, una reacción catalizada por las ACE. Dado que el azilsartan no inhibe las ACE (cinasa II), no debe afectar los niveles de bradiquinina. Aún se desconoce si esta diferencia tiene relevancia clínica. El azilsartan no se une a, ni bloquea otros receptores o canales iónicos de importancia reconocida en la regulación cardiovascular.

El bloqueo del receptor de la angiotensina II inhibe la retroalimentación reguladora negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, pero los aumentos de la actividad de la renina plasmática y los niveles circulantes de angiotensina II resultantes no superan el efecto del azilsartan en la presión arterial.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Clortalidona

La clortalidona produce diuresis con aumento de la excreción de sodio y cloruros. El lugar de acción parece ser el segmento cortical de dilución de la rama ascendente del asa de Henle de la nefrona. Los efectos diuréticos de la clortalidona ocasionan una disminución del volumen de líquido extracelular, el volumen plasmático, el volumen cardíaco, el sodio intercambiable total, el índice de filtración glomerular y el flujo plasmático renal. Aunque el mecanismo de acción de la clortalidona y los fármacos relacionados no está completamente claro, la reducción del sodio y el agua parece ser la base de su efecto antihipertensivo.

Farmacocinética

Edarbi CLD

Tras la administración oral de Edarbi CLD en adultos sanos normales, las concentraciones máximas en plasma de azilsartan y clortalidona se alcanzan 3 horas y 1 hora después, respectivamente. La velocidad ($C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$) y el grado (área bajo la curva [area under the curve, AUC]) de aparición del azilsartan de Edarbi CLD son los mismos que cuando se administra en tabletas individuales. El grado (AUC) de absorción de la clortalidona de Edarbi CLD es el mismo que cuando se administra en tabletas individuales; no obstante, la $C_{m\acute{a}x}$ de la clortalidona de Edarbi CLD fue 47% mayor. Las semividas de eliminación de azilsartan y clortalidona son de aproximadamente 12 horas y 45 horas, respectivamente.

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de Edarbi CLD.


Azilsartan medoxomil

Absorción: El azilsartan medoxomil se hidroliza rápidamente a azilsartan, el metabolito activo, en el tracto gastrointestinal durante la absorción. El azilsartan medoxomil no se detecta en el plasma luego de la administración oral. Se estableció una proporcionalidad de dosis en exposición para el azilsartan dentro del rango de dosis de azilsartan medoxomil, de 20 mg a 320 mg, después de dosis únicas o múltiples.

La biodisponibilidad absoluta estimada de azilsartan tras la administración de azilsartan medoxomil es de aproximadamente 60%. Después de la administración oral de azilsartan medoxomil, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de azilsartan se alcanzan en 1.5 a 3 horas. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de azilsartan.

Distribución

Azilsartan medoxomil: El volumen de distribución del azilsartan es de aproximadamente 16L. Azilsartan se une en gran medida a las proteínas del plasma humano (>99%), principalmente a la albúmina sérica. La unión a las proteínas es constante en concentraciones plasmáticas de azilsartan muy superiores al rango alcanzado con las dosis recomendadas.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

En las ratas, la radiactividad asociada con el azilsartan que cruzó la barrera hematoencefálica fue mínima. Azilsartan atravesó la barrera placentaria en ratas preñadas y llegó al feto.

Clortalidona: En sangre entera, la clortalidona se une predominantemente a la anhidrasa carbónica eritrocitaria. En el plasma, aproximadamente 75% de la clortalidona se une a las proteínas plasmáticas, y 58% del fármaco se une a la albúmina.

Metabolismo y eliminación

Azilsartan medoxomil: Al ser metabolizado, azilsartan produce dos metabolitos primarios. El principal metabolito en plasma, denominado metabolito M-II, se forma por O-desalquilación; el metabolito menor, denominado metabolito M-I, se forma por descarboxilación. En seres humanos, las exposiciones sistémicas a los metabolitos principal y menor fueron de aproximadamente 50% y menos de 1% de azilsartan, respectivamente. Ni el M-I ni el M-II contribuyen a la actividad farmacológica del azilsartan medoxomil. La enzima principal responsable del metabolismo del azilsartan es la CYP2C9.

Después de una dosis oral de azilsartan medoxomil marcado con ^{14}C , aproximadamente 55% de la radiactividad se recuperó en las heces, y aproximadamente 42% en la orina, con 15% de la dosis excretado en la orina como azilsartan. La semivida de eliminación de azilsartan es de aproximadamente 11 horas, y la depuración renal es de aproximadamente 2.3 ml/min.

Los niveles estables de azilsartan se alcanzan en 5 días y no se observa acumulación plasmática con dosis repetidas una vez al día.


Clortalidona: Los riñones excretan la mayor parte del fármaco sin modificaciones. Aún no se esclarecen las vías de eliminación no renales. No se dispone de datos sobre los porcentajes de la dosis en forma de fármaco no modificado y metabolitos, concentración del fármaco en los líquidos corporales, grado de absorción por un órgano en particular o por el feto, ni paso a través de la barrera hematoencefálica.

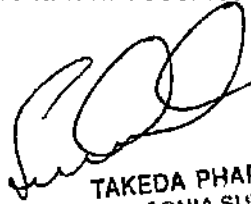
Poblaciones especiales

Azilsartan medoxomil: Se estudió el efecto de los factores demográfico y funcional sobre la farmacocinética de azilsartan en estudios de dosis única y dosis múltiples. Las mediciones farmacocinéticas que indican la magnitud del efecto sobre el azilsartan se presentan en la Figura 2 como cambio en relación con la referencia (prueba/referencia). Los efectos son modestos y no

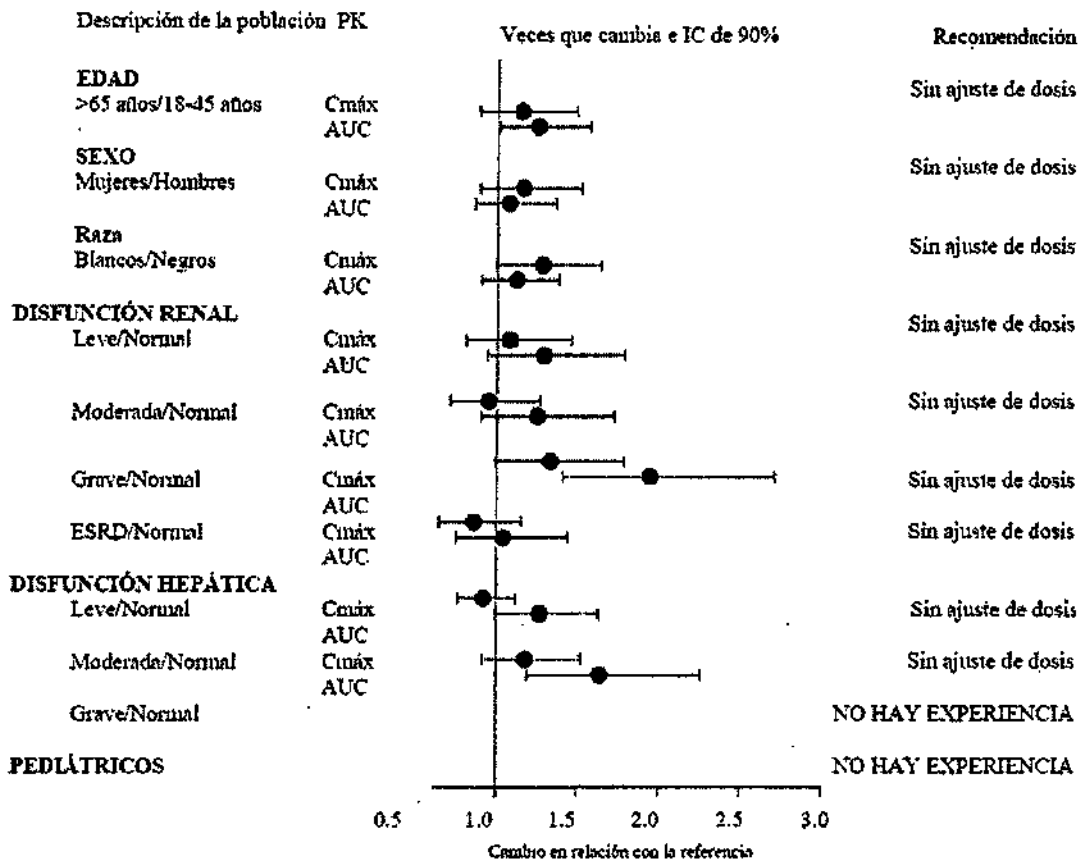
necesitan ajuste de la dosis, excepto donde se indique en función de la falta de experiencia con pacientes tratados con azilsartan medoxomil.

Figura 2. Impacto de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de azilsartan


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Farmacodinamia

Edarbi CLD

Está demostrado que Edarbi CLD tabletas es eficaz en la reducción de la presión arterial. Tanto el azilsartan medoxomil como la clortalidona disminuyen la presión arterial al reducir la resistencia periférica, pero mediante mecanismos complementarios.

Azilsartan medoxómil

Azilsartan inhibe los efectos vasopresores de una infusión de angiotensina II según la dosis. Una dosis única de azilsartan, equivalente a 32 mg de azilsartan medoxomil, inhibió en aproximadamente 90% el efecto vasopresor máximo al llegar a su concentración máxima, y en aproximadamente 60% a las 24 horas. Las concentraciones plasmáticas de las angiotensinas I y II y la actividad de la renina plasmática aumentaron, mientras que las concentraciones plasmáticas de aldosterona disminuyeron después de la administración única y repetida de azilsartan medoxomil a sujetos sanos; no se observaron efectos clínicamente significativos sobre el potasio y el sodio séricos.

Carla Amigo
Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

Sonia Sutter
TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Clortalidona

La clortalidona es un diurético oral con acción prolongada (48 a 72 horas) y de baja toxicidad. El efecto diurético del fármaco ocurre en un plazo aproximado de 2.6 horas y continúa hasta por 72 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales / Dosis recomendada

La dosis inicial habitual de Edarbi CLD es de 20/12.5 mg o 40/12.5 mg, tomada por vía oral una vez al día (cada 24 horas). La mayor parte del efecto antihipertensivo es evidente en 1-2 semanas y, por consiguiente, es posible aumentar la dosis después de 2-4 semanas, según sea necesario para controlar la presión arterial. La dosis máxima eficaz de Edarbi CLD es de 40/25 mg.

Edarbi CLD se puede tomar con o sin alimentos.

Edarbi CLD se puede administrar con otros agentes antihipertensivos si fuera necesario reducir más la presión arterial.

Terapia inicial

Edarbi CLD se puede utilizar como terapia inicial si es poco probable que se logre controlar la presión arterial con un solo fármaco.

Terapia adjunta o de cambio

Edarbi CLD se puede usar para reducir aún más la presión arterial en el caso de pacientes en los que no se logra un control adecuado con las dosis máximas toleradas, etiquetadas o habituales de ARB o diuréticos.

Si un paciente experimenta reacciones adversas limitantes de la dosis con cualquier componente por sí solo (p. ej., hipopotasemia con clortalidona 25 mg o más alta) es posible cambiarlo a Edarbi CLD con una dosis más baja de este componente, para lograr reducciones de la presión arterial similares o mayores.


Poblaciones especiales


Disfunción renal

No se recomienda ningún ajuste de la dosis inicial para pacientes con disfunción renal de leve a moderada. Edarbi CLD no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal grave.

Disfunción hepática

Edarbi CLD no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Uso geriátrico

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada. Realice un ajuste lento en los pacientes de 75 años de edad o más.

CONTRAINDICACIONES

Edarbi CLD está contraindicado en pacientes con anuria y/o hipersensibilidad a los fármacos.


PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

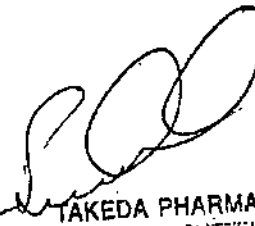
Los pacientes con hipertensión moderada a grave tienen un riesgo relativamente alto de sufrir problemas cardiovasculares (p. ej., accidente cerebrovascular, ataque cardíaco e insuficiencia cardíaca), insuficiencia renal y problemas de la vista, por lo que el tratamiento oportuno es clínicamente relevante. Considere la presión arterial inicial del paciente, el valor objetivo y la probabilidad gradual de alcanzar el valor objetivo con un producto combinado, como Edarbi CLD, en comparación con un producto de monoterapia., al decidir sobre la terapia inicial con Edarbi CLD.

Los datos de un ensayo factorial de 8 semanas con control activo, ofrecen estimaciones sobre la probabilidad de alcanzar una presión arterial objetivo con Edarbi CLD, en comparación con la monoterapia con azilsartan medoxomil o clortalidona

Las Figuras 1.a-1.d proporcionan estimaciones de la probabilidad de alcanzar el control clínico de la presión arterial sistólica y diastólica objetivo con tabletas de Edarbi CLD 40/12.5 mg después de 8 semanas, con base en la presión arterial sistólica o diastólica inicial.

La curva para cada grupo de tratamiento se calculó mediante modelos de regresión logística y es más variable en los extremos.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

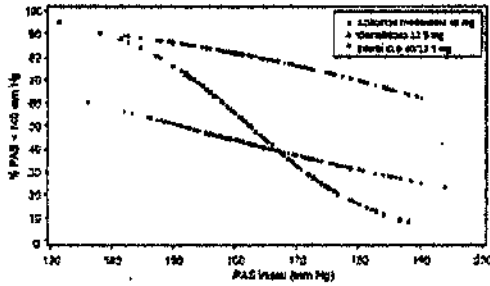


Figura 1.a Probabilidad de lograr una presión arterial sistólica <140 mm Hg en la Semana 8

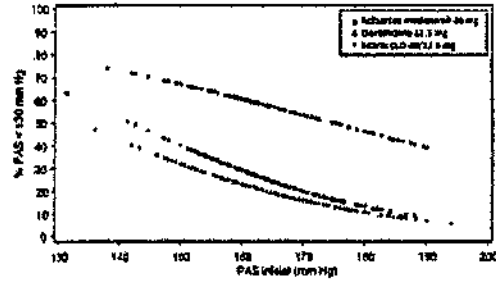


Figura 1.b Probabilidad de lograr presión arterial sistólica <130 mm Hg en la Semana 8

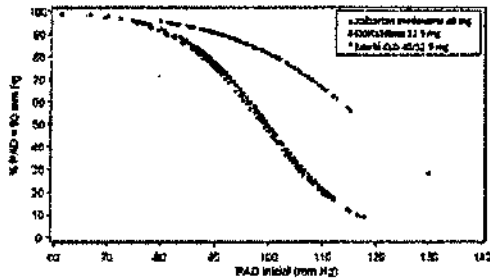


Figura 1.c Probabilidad de lograr presión arterial diastólica <90 mm Hg en la Semana 8

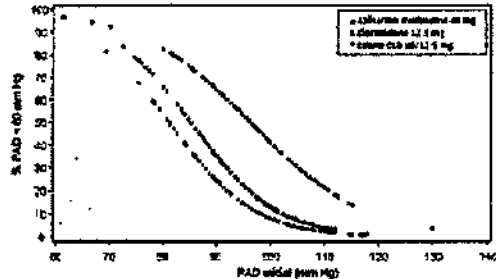


Figura 1.d Probabilidad de lograr presión arterial diastólica <80 mm Hg en la Semana 8

La elección de Edarbi CLD como terapia inicial para la hipertensión se debe basar en una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales, incluso si es probable que el paciente tolere la dosis inicial de Edarbi CLD.

Por ejemplo, un paciente con presión arterial inicial de 160/100 mm Hg tiene una probabilidad aproximada de 55% de alcanzar un objetivo de <140 mm Hg (sistólica) y una probabilidad de 49% de alcanzar <90 mm Hg (diastólica) con azilsartan medoxomil de 40 mg. Las probabilidades de alcanzar estos mismos objetivos con clortalidona de 12.5 mg son de aproximadamente 44% (sistólica) y 47% (diastólica). Estas probabilidades aumentan a 82% (sistólica) y 81% (diastólica) con Edarbi CLD 40/12.5 mg.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal

Azilsartan medoxomil

Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres durante el segundo y tercer trimestres del embarazo. Si se detecta embarazo, se debe interrumpir la administración de Edarbi CLD lo antes posible.

DR. CARLA ANIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

El uso de fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo ha sido asociados con lesiones fetales y neonatales, incluso hipotensión, hipoplasia craneana neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible, y muerte. También se tienen informes de oligohidramnios, causado al parecer por la función renal disminuida en el feto; en este contexto, el oligohidramnios ha sido asociado con contracturas de las extremidades fetales, deformación craneofacial y desarrollo pulmonar hipoplásico. También se tienen informes de nacimiento prematuro, retraso del crecimiento intrauterino y conducto arterioso permeable, aunque no se sabe con claridad si estas manifestaciones se debieron a la exposición al fármaco.

Estos efectos adversos no parecen ser el resultado de una exposición intrauterina al fármaco limitada al primer trimestre del embarazo. Se debe informar a las madres cuyos embriones y fetos sean expuestos a un antagonista del receptor de la angiotensina II únicamente durante el primer trimestre.

Sin embargo, cuando las pacientes quedan embarazadas, los médicos deben interrumpir lo antes posible el uso de Edarbi CLD.

En casos poco frecuentes (probablemente menos de un embarazo en cada mil), no se dispone de un fármaco alternativo que actúe sobre el sistema renina-angiotensina. En esos casos raros, se debe informar a la madre sobre los posibles peligros para el feto y se deben realizar exámenes por ultrasonido seriales para evaluar el ambiente intraamniótico.

Si se observa oligohidramnios, se debe interrumpir la administración de Edarbi CLD, a menos que se considere que este salvará la vida de la madre. Puede ser apropiado realizar pruebas de esfuerzo en contracción, una prueba sin esfuerzo o un perfil biofísico, dependiendo de la semana de embarazo. Las pacientes y los médicos deben tener presente, no obstante, que el oligohidramnios podría aparecer hasta después que el feto sufrió lesiones irreversibles.

Los recién nacidos con antecedentes de exposición intrauterina a un antagonista del receptor de la angiotensina II deben ser observados de cerca para detectar hipotensión, oliguria e hipercalemia. Si aparece oliguria, la atención debe ser en apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Posiblemente sea necesaria una transfusión de intercambio o diálisis para revertir la hipotensión y/o sustituir la función renal deteriorada.

Clortalidona

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre umbilical. Los peligros incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que se observan en los adultos.

Hipotensión en pacientes con reducción de volumen o sal

En los pacientes con sistema renina-angiotensina activado, como los pacientes con reducción de volumen y/o sal (p. ej., los que están en tratamiento con dosis altas de diuréticos), puede aparecer hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Edarbi CLD. La condición se debe corregir antes de administrar Edarbi CLD o bien, el

MARÍA LA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



tratamiento se debe iniciar bajo estrecha observación médica. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para seguir con el tratamiento, que generalmente puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se estabilice.

Función renal deteriorada.

Edarbi CLD

Edarbi CLD no se ha estudiado en pacientes con disfunción renal grave.

En el caso de los pacientes con posible reducción del volumen intravascular (p. ej., pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos con deterioro de la función renal), es necesario corregir esta afección antes de administración de Edarbi CLD o bien, iniciar el tratamiento bajo supervisión médica estrecha.

Azilsartan medoxomil

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, se pueden anticipar cambios en la función renal en los individuos susceptibles tratados con Edarbi CLD. En pacientes cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis de la arteria renal o reducción del volumen), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores del receptor de la angiotensina ha sido asociado con oliguria o azotemia progresiva y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda y muerte. Se pueden anticipar resultados similares en los pacientes tratados con Edarbi CLD.

En estudios sobre inhibidores de las ACE en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se tienen informes de aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico en sangre. Aunque no hay casos de uso a largo plazo de azilsartan medoxomil en pacientes con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se pueden esperar resultados similares.


Clortalidona

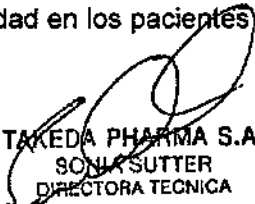
En los pacientes con enfermedad renal, la clortalidona puede precipitar la azotemia. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar efectos acumulativos del fármaco. Si se vuelve evidente un deterioro renal progresivo, indicado por aumento del nitrógeno ureico en sangre, es necesario volver a evaluar con cuidado el tratamiento con Edarbi CLD y considerar la suspensión o interrupción de la terapia diurética.

Antecedentes de alergia o asma bronquial

Clortalidona

Pueden ocurrir reacciones por sensibilidad en los pacientes con antecedentes de alergia o asma bronquial.


Ora. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Lupus eritematoso sistémico

Clortalidona

Se ha informado sobre la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con los diuréticos de tiazida, que se relacionan estructuralmente con la clortalidona. Sin embargo, no se tienen informes de casos de lupus eritematoso sistémico tras la administración de clortalidona.

Desequilibrios electrolíticos y metabólicos

Clortalidona

Se puede desarrollar hipopotasemia con el uso de clortalidona, al igual que con otros diuréticos, especialmente en los casos de diuresis intensa cuando existe cirrosis grave, o durante el uso concomitante de corticosteroides o ACTH.

La interferencia con la ingesta adecuada de electrolitos por vía oral también contribuirá a la hipopotasemia. La terapia con digital puede exagerar los efectos metabólicos de la hipopotasemia, en especial con referencia a la actividad miocárdica. Los déficits de cloruros suelen ser leves y, por lo general, no requieren tratamiento específico, excepto en circunstancias extraordinarias (como en los casos de enfermedad hepática o renal). En climas calurosos, los pacientes edematosos pueden presentar hiponatremia por dilución; el tratamiento apropiado consiste en restringir el agua en vez de administrar sal, excepto en los casos raros en que la hiponatremia pone la vida en peligro. En caso de reducción de sal, la terapia de reposición es lo indicado.

En ciertos pacientes que reciben clortalidona puede provocar hiperuricemia o precipitación de la gota franca.

Está demostrado que los diuréticos tipo tiazida aumentan la excreción urinaria de magnesio; esto puede causar hipomagnesemia. Los fármacos tipo tiazida disminuyen la excreción de calcio.

Los efectos antihipertensivos del fármaco se pueden acentuar en los pacientes hayan sido sometidos a una simpatectomía.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS


Uso pediátrico

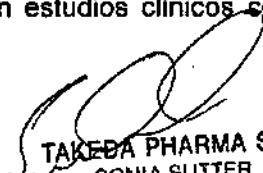
No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de Edarbi CLD en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso geriátrico

Edarbi CLD

No es necesario ajustar la dosis de Edarbi CLD en los pacientes de edad avanzada. Del total de pacientes que participaron en estudios clínicos con Edarbi CLD, 24% eran de


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

edad avanzada (65 años o más); 5.7% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales, ni en seguridad ni en eficacia, entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Disfunción renal

Edarbi CLD

No se han estudiado pacientes con disfunción renal grave. No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve a moderada. Es más probable que los pacientes con disfunción renal moderada presenten valores de creatinina sérica anormalmente altos.

Clortalidona

La clortalidona puede precipitar azotemia. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden presentar efectos acumulativos del fármaco.

Disfunción hepática

Edarbi CLD

Edarbi CLD no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática.

Azilsartan medoxomil

No es necesario ajustar la dosis en los sujetos con disfunción hepática leve o moderada. Azilsartan medoxomil no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.

Clortalidona

La clortalidona se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que las alteraciones menores del balance de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático.


RESTRICCIONES DEL USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA


Embarazo

Embarazos categorías C (primer trimestre) y D (segundo y tercer trimestres). No existe experiencia clínica con el uso de Edarbi CLD en mujeres embarazadas.

Madres lactantes

Se desconoce si azilsartan se excreta en la leche humana, pero se excreta en bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes, y los diuréticos tipo tiazida, como la clortalidona, se excretan en la leche humana. Debido al potencial de efectos adversos


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

sobre el bebé lactante, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o interrumpir el fármaco, según la importancia del fármaco para la madre.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Edarbi CLD

La farmacocinética del azilsartan medoxomil y la clortalidona no se alteran cuando los fármacos son coadministrados.

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con otros fármacos y Edarbi CLD, pero sí se han realizado estudios con azilsartan medoxomil y clortalidona.

Azilsartan medoxomil

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas en estudios de azilsartan medoxomil o azilsartan administrado con amlodipina, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluconazol, gliburida, ketoconazol, metformina, pioglitazona y warfarina. Por lo tanto, el azilsartan medoxomil se puede usar en forma concomitante con estos medicamentos.

Agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAID), incluso inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2)

En los pacientes de edad avanzada con reducción del volumen (incluso los que están en tratamiento diurético) o los que tienen función renal comprometida, la coadministración de NSAID, incluso inhibidores selectivos de la COX-2, con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluso azilsartan, pueden causar deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Normalmente, estos efectos son reversibles. Vigile periódicamente la función renal en los pacientes en terapia con azilsartan y NSAID.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluso azilsartan, se puede atenuar con NSAID, incluso inhibidores selectivos de la COX-2.

Clortalidona

La depuración renal del litio se reduce con la clortalidona, lo que aumenta el riesgo de toxicidad por litio.


CARCINOGENIA, MUTAGENIA, TERATOGENIA Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD

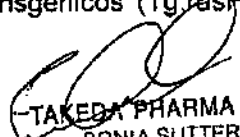
Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia, mutagenia ni fertilidad con la combinación de azilsartan medoxomil y clortalidona. No obstante, esos estudios se han realizado solo para el azilsartan medoxomil.

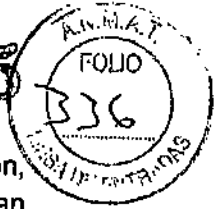
Azilsartan medoxomil

Carcinogenia: El azilsartan medoxomil no fue carcinogénico al evaluarlo mediante estudios de 26 semanas en ratones transgénicos (Tg.rasH2) y estudios de 2 años en


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
 TAKEDA PHARMA S.A.
 Apoderada



ratas. Las dosis más altas evaluadas (450 mg de azilsartan medoxomil/kg/día en el ratón, y 600 mg de azilsartan medoxomil/kg/día en la rata) produjeron exposiciones al azilsartan que equivalen a 12 (en ratones) y 27 (en ratas) veces la exposición promedio al azilsartan en seres humanos que reciben la dosis máxima recomendada para el ser humano (maximum recommended human dose, MRHD, 80 mg de azilsartan medoxomil/día). El M-II no fue carcinogénico al evaluarlo en estudios de 26 semanas en ratones Tg.rasH2 y estudios de 2 años en ratas. Las dosis más altas estudiadas (aproximadamente 8000 mg M-II/kg/día (machos) y 11,000 mg M-II/kg/día (hembras) en el ratón, y 1000 mg M-II/kg/día (machos) y hasta 3000 mg M-II/kg/día (hembras) en la rata) produjeron exposiciones que equivalen, en promedio, a alrededor de 30 (ratones) y 7 (ratas) veces la exposición promedio al M-II en seres humanos que reciben la MRHD.

Mutagénesis: Azilsartan medoxomil, azilsartan y M-II fueron positivas para aberraciones estructurales en el ensayo citogenético del pulmón de hámster chino. En este ensayo, se observaron aberraciones cromosómicas estructurales con el profármaco, azilsartan medoxomil, sin activación metabólica. El grupo activo, azilsartan, también fue positivo en este ensayo, tanto con activación metabólica como sin ella. El principal metabolito humano, M-II, también fue positivo en este ensayo durante un ensayo de 24 horas sin activación metabólica.

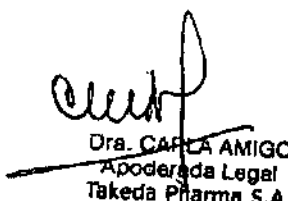
Azilsartan medoxomil, azilsartan y M-II no tuvieron potencial genotóxico en el ensayo de mutación inversa de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo in vitro de mutación directa en células de ovario de hámster chino, la prueba in vitro de mutación del gen (tk) del linfoma de ratón, la prueba ex vivo de síntesis de ADN no programada, y el ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea de ratón o rata.

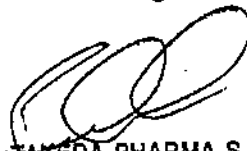
Deterioro de la fertilidad: Azilsartan medoxomil no tuvo efectos en la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 1000 mg de azilsartan medoxomil/kg/día [6000 mg/m² (aproximadamente 122 veces la MRHD de 80 mg de azilsartan medoxomil/60 kg, en una base de mg/m²)]. La fertilidad de las ratas tampoco se vio afectada en dosis de hasta 3000 mg M-II/kg/día.

Toxicología y/o farmacología en animales

Edarbi CLD

Los perfiles de seguridad de la monoterapia con azilsartan medoxomil y clortalidona se establecieron en forma individual. Para caracterizar el perfil toxicológico de Edarbi CLD, se realizó un estudio de toxicidad con dosis repetidas, de 13 semanas, en ratas. Los resultados de este estudio indicaron que la administración combinada de azilsartan medoxomil, M-II y clortalidona dieron por resultado mayores exposiciones a la clortalidona. La toxicidad con mediación farmacológica, lo que incluye la supresión del aumento de peso corporal y la disminución del consumo de alimentos en ratas macho, así como aumentos del nitrógeno ureico en sangre en ambos sexos, aumentó con la coadministración de azilsartan medoxomil, M-II y clortalidona. Con excepción de estos hallazgos, no hubo efectos toxicológicamente sinérgicos en este estudio.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

En un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas, no hubo ni teratogenia ni aumento de la mortalidad fetal en las camadas de las hembras que recibieron azilsartan medoxomil, M-II y clortalidona, en forma concomitante, en dosis tóxicas para la maternidad.

Azilsartan medoxomil

Toxicología reproductiva: En estudios sobre desarrollo perinatal y posnatal realizados en ratas, se observaron efectos adversos en la viabilidad de las crías, retraso en la dentición de los incisivos y dilatación de la pelvis renal, junto con hidronefrosis, cuando se administró azilsartan medoxomil a ratas preñadas y lactantes en dosis equivalentes a 1.2 veces la MRHD en mg/mg2. Los estudios de toxicidad reproductiva indicaron que azilsartan medoxomil no fue teratogéno al administrarlo en dosis orales de hasta 1000 mg de azilsartan medoxomil/kg/día a ratas preñadas (122 veces la MRHD en mg/m2) o de hasta 50 mg de azilsartan medoxomil/kg/día a conejas preñadas (12 veces la MRHD en mg/m2). El M-II tampoco fue teratogéno, ni en ratas ni conejos, en dosis de hasta 3000 mg de M-II/kg/día. Azilsartan atravesó la placenta y fue detectado en los fetos de ratas preñadas, y se excretó en la leche de las ratas lactantes.

Clortalidona


Toxicología reproductiva: Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos en dosis equivalentes hasta a 420 veces la dosis humana, los cuales no han revelado evidencias de daño fetal debido a la clortalidona. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical.

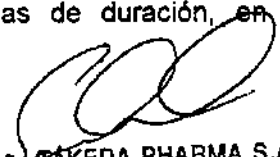
Farmacología: Los estudios bioquímicos en animales han sugerido razones para explicar el efecto prolongado de la clortalidona. La absorción desde el tracto gastrointestinal es lenta debido a su baja solubilidad. Después de pasar al hígado, parte del fármaco ingresa en la circulación general, mientras que otra parte se excreta en la bilis para ser reabsorbida posteriormente. En la circulación general, se distribuye ampliamente hasta los tejidos, pero es absorbido en las concentraciones más altas por los riñones, donde ha sido detectado 72 horas después de la ingesta, mucho tiempo después de desaparecer de otros tejidos. El fármaco se excreta sin cambios en la orina.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Los efectos antihipertensivos de Edarbi CLD se han demostrado en un total de 5 estudios controlados aleatorizados; entre ellos 4 estudios doble ciegos, con control activo, y 1 estudio abierto, a largo plazo, con control activo. La duración de los estudios varió de 8 semanas a 12 meses, con dosis que variaron de 20/12.5 mg a 80/25 mg, una vez por día. Se estudiaron 5,310 pacientes en total (3,082 a quienes se administró Edarbi CLD, y 2,228 a quienes se administró el comparador activo) con hipertensión moderada o grave. En general, los pacientes aleatorizados tuvieron una media de edad de 56.9 años, e incluyeron 52% hombres, 72% blancos, 21% negros, 15% con diabetes, 70% con disfunción renal leve o moderada, y una media de IMC de 31.6 kg/m2.

Se realizó un ensayo factorial con control activo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, de 8 semanas de duración, en pacientes con hipertensión


Jta. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

moderada a grave, para determinar si el tratamiento con Edarbi CLD era más eficaz para reducir la presión arterial en comparación con las monoterapias respectivas. En el ensayo, se aleatorizaron 1,714 pacientes con presión arterial sistólica inicial de entre 160 y 190 mm Hg (media de 164.5 mm Hg) y presión arterial diastólica inicial <119 mm Hg (media de 95.1 mm Hg) en uno de los 11 grupos de tratamiento activo.

Las 6 combinaciones de tratamiento de azilsartan medoxomil 20, 40 u 80 mg, y clortalidona 12.5 ó 25 mg, dieron por resultado una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial sistólica y diastólica, según se determinó por monitoreo ambulatorio de la presión arterial (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) (Tabla 2) y medición clínica (Tabla 3) en el nivel mínimo, en comparación con las respectivas monoterapias individuales. La mayor parte del efecto antihipertensivo de Edarbi CLD se observa dentro de las 1-2 semanas de administración de la dosis (Figura 3). Además, el efecto de reducción de la presión arterial se mantuvo durante todo el período de 24 horas (Figura 4).

Tabla 1. Media del cambio respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica/diastólica (mm Hg), según las mediciones por ABPM en el nivel mínimo (22-24 horas después de la dosis) en la Semana 8: Terapia combinada comparada con la monoterapia.

Clortalidona, mg	Azilsartan medoxomil, mg			
	0	20	40	80
0	N/A	-12.1/-7.9	-12.8/-7.3	-15.1/-8.9
12.5	-12.7/-6.5	-22.9/-13.3	-24.4/-13.5	-26.3/-16.5
25	-15.9/-7.5	-26.3/-15.0	-29.8/-17.3	-28.0/-16.1

Tabla 2. Media del cambio respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica/diastólica clínica (mm Hg) en la Semana 8: Terapia combinada comparada con la monoterapia

Clortalidona, mg	Azilsartan medoxomil, mg			
	0	20	40	80
0	N/A	-19.8/-6.7	-23.3/-9.2	-24.2/-9.9
12.5	-21.1/-7.4	-33.8/-14.4	-36.8/-15.6	-36.9/-16.9
25	-27.1/-9.2	-37.0/-15.5	-39.5/-17.0	-40.1/-18.5

Figura 3. Media del cambio respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica clínica (mm Hg) en cada semana


 CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
 TAKEDA PHARMA S.A.
 Apoderada

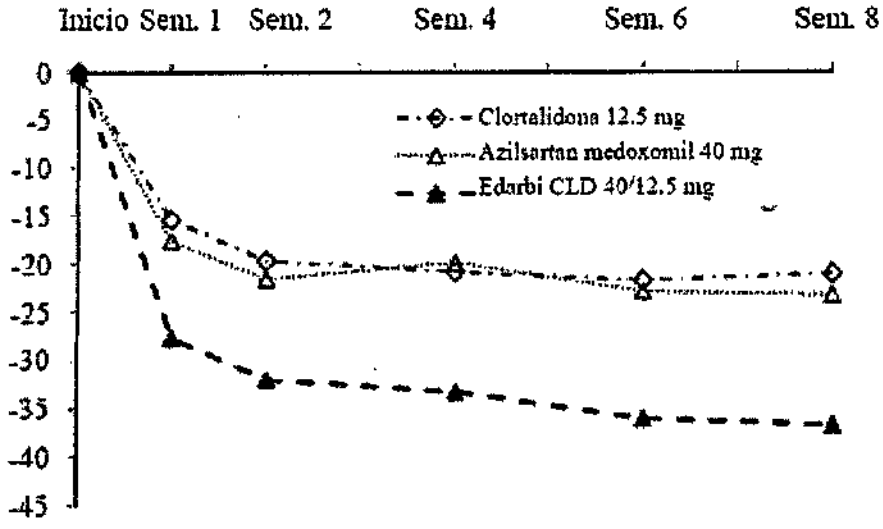
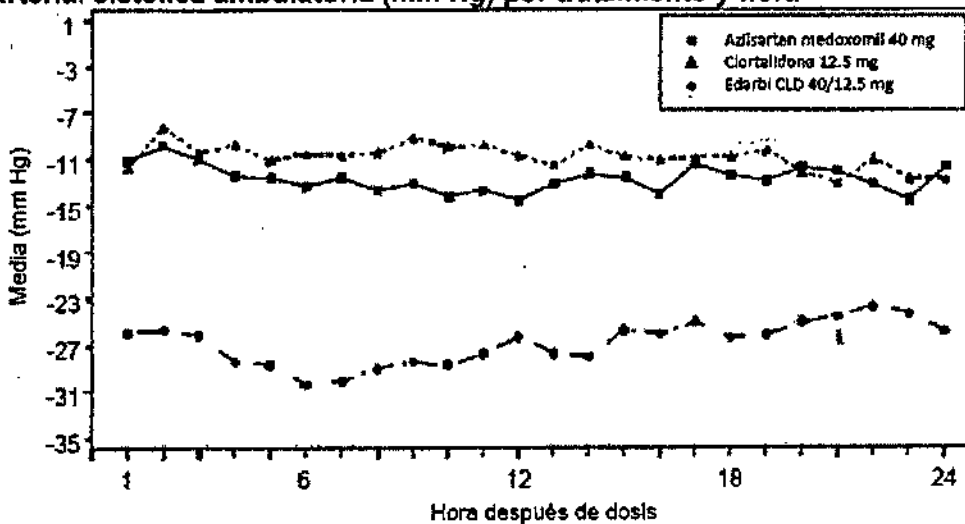


Figura 4. Media del cambio respecto al valor inicial en la Semana 8 de la presión arterial sistólica ambulatoria (mm Hg) por tratamiento y hora



Edarbi CLD fue eficaz en la reducción de la presión arterial, independientemente de la edad, el sexo o la raza de los pacientes.

Edarbi CLD fue eficaz (Tabla 4) en el tratamiento de los pacientes de raza negra (población generalmente baja en renina).

Tabla 3. Media del cambio en la presión arterial sistólica/diastólica clínica mínima (mm Hg) en pacientes de raza negra en la Semana 8: Terapia combinada comparada con la monoterapia

Carla Amigo
 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

Sonia Sutter
 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
 TAKEDA PHARMA S.A.
 Apoderada

Clortalidona, mg	Azilsartan medoxonil, mg			
	0	20	40	80
0	N/A	-17.9/-3.3	-17.2/-6.7	-19.7/-9.1
12.5	-18.9/-5.6	-31.0/-14.1	-36.2/-16.6	-38.4/-18.3
25	-31.3/-12.7	-36.2/-15.1	-42.1/-19.6	-38.2/-18.5

En un ensayo doble ciego con ajuste forzado de la dosis, de 12 semanas de duración, Edarbi CLD 40/25 mg fue estadísticamente superior ($P < 0.001$) a olmesartan medoxonil – hidroclorotiazida (OLM/HCTZ) 40/25 mg, para la reducción de la presión arterial sistólica en pacientes con hipertensión moderada a grave (Tabla 5). Edarbi CLD redujo la presión arterial con mayor eficacia que OLM/HCTZ, independientemente de la edad, el sexo o la raza de los pacientes, incluso los pacientes de raza negra.

Tabla 4. Media del cambio en la presión arterial sistólica/diastólica (mm Hg) en la Semana 12

	Edarbi CLD 40/25 mg N=355	OLM/HCTZ 40/25 mg N=364
Clinica (media del valor inicial 164.8 / 95.7 mm Hg)	-42.5 / -18.8	-37.1 / -16.4
Nivel mínimo por ABPM (22-24 horas) (media del valor inicial 153.4 / 92.1 mm Hg)	-32.9 / -19.8	-25.9 / -16.0

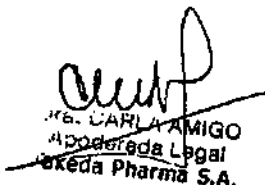
Edarbi CLD redujo la presión arterial con mayor eficacia que OLM/HCTZ en cada hora del periodo entre dosis de 24 horas de duración, según las mediciones por ABPM.

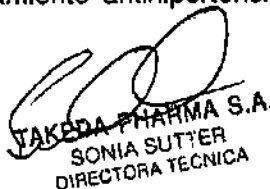
Ensayos de presión arterial con ajuste de la dosis hasta el objetivo

En 2 ensayos sobre presión arterial, aleatorizados, con control activo y ajuste de la dosis hasta el objetivo, 674 pacientes (media aproximada de la presión arterial sistólica inicial de 165 mm Hg) recibieron una dosis inicial de Edarbi CLD 20/12.5 mg o Edarbi CLD 40/12.5 mg. Después de 4 semanas, se ajustó la dosis a Edarbi CLD 40/25 mg en 38.4% y 30.8% de los pacientes, respectivamente, debido a que la presión arterial se salió de control. La media del cambio respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica clínica mínima, después de 4 semanas adicionales (-37.6 y -37.8 mm Hg, respectivamente), fue similar a la de Edarbi CLD 40/25 mg en el ensayo factorial con control activo (Tabla 3).

Resultados cardiovasculares

No hay ensayos sobre Edarbi CLD que demuestren la presencia de reducciones del riesgo cardiovascular en los pacientes con hipertensión; sin embargo, los ensayos con clortalidona y al menos un fármaco farmacológicamente similar, han demostrado que hay tales beneficios. El ensayo de tratamiento antihipertensivo y reducción de lípidos para


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



prevenir ataques cardíacos (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT), el programa de hipertensión sistólica en adultos de edad avanzada (Systolic Hypertension in the Elderly Program, SHEP) y otros ensayos sobre resultados cardiovasculares en sujetos con hipertensión, han mostrado que el uso a largo plazo de clortalidona, en dosis de 12.5 a 25 mg, se asocia con reducciones significativas en problemas cardiovasculares graves, como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variadas, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas observadas en los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de Edarbi CLD ha sido evaluada en más de 3,900 pacientes con hipertensión; más de 700 pacientes fueron tratados durante al menos 6 meses, y más de 280 durante al menos 1 año. En general, las reacciones adversas han sido leves y de naturaleza transitoria.

Las reacciones adversas comunes que ocurrieron en el ensayo de diseño factorial en al menos 2% de los pacientes tratados con Edarbi CLD, y mayores que las ocurridas con azilsartan medoxomil o clortalidona, se presentan en la Tabla 1.

Tabla 5. Reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con Edarbi CLD y $>$ azilsartan medoxomil o clortalidona

Término preferido	Azilsartan medoxomil 20, 40, 80 mg (N=470)	Clortalidona 12.5, 25 mg (N=316)	Edarbi CLD 20/12.5, 40/12.5, 80/12.5, 40/25 mg (N=611)
Mareos	1.7%	1.9%	8.2%
Fatiga	0.6%	1.3%	2.5%

Se tienen informes de hipotensión y síncope en 1.3% y 0.3%, respectivamente, de los pacientes tratados con Edarbi CLD.

La interrupción debida a eventos adversos ocurrió en 7.5% de los pacientes tratados con las dosis recomendadas de Edarbi CLD, en comparación con 3.2% de los pacientes tratados con azilsartan medoxomil y 3.2% de los pacientes tratados con clortalidona. La razón más común de la interrupción del tratamiento con Edarbi CLD fue el aumento de la creatinina en sangre.

A continuación se enumeran otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento, de las que se tienen informes con incidencia $\geq 0.3\%$ en más de 2,660 pacientes tratados con Edarbi CLD en ensayos aleatorizados, doble ciegos aleatorizados:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: anemia

Ura. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

Trastornos cardíacos: palpitaciones, taquicardia

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: molestia abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, náuseas, vómitos

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: astenia, dolor de pecho, edema periférico

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hipercalcemia, hiponatremia, hiperuricemia

Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo: artralgia, espasmos musculares, dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso: mareos posturales, dolor de cabeza, somnolencia

Trastornos renales y urinarios: disfunción renal

Trastornos del aparato reproductivo y los senos: disfunción eréctil

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: tos, disnea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: hiperhidrosis

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática

El perfil de reacciones adversas obtenido de 52 semanas de terapia combinada de etiqueta abierta con azilsartan medoxomil más clortalidona o Edarbi CLD, fue similar al observado durante los ensayos controlados doble ciegos.

En 3 estudios de titulación doble ciegos con control activo, en los que Edarbi CLD se tituló en dosis mayores de manera gradual, las reacciones adversas y las interrupciones por eventos adversos fueron menos frecuentes que en el ensayo factorial de dosis fija.

Azilsartan medoxomil

Se evaluó a un total de 4,814 pacientes en cuanto a seguridad, al tratarlos con azilsartan medoxomil en dosis de 20, 40 u 80 mg en ensayos clínicos. Esto incluye a 1,704 pacientes tratados durante al menos 6 meses, de estos, 588 fueron tratados durante al menos 1 año. El tratamiento con azilsartan medoxomil fue bien tolerado, con una incidencia general de reacciones adversas similar al placebo. En general, las reacciones adversas fueron leves, no relacionadas con la dosis y similares, independientemente de la edad, el sexo y la raza.

A continuación se enumeran otras reacciones adversas con posible relación con el tratamiento, de las cuales se tienen informes con una incidencia de $\geq 0.3\%$ y superior al placebo en más de 3,300 pacientes tratados con azilsartan medoxomil en ensayos controlados:

Dra.  MIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

Trastornos gastrointestinales: náuseas

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: astenia, fatiga

Trastornos de los tejidos musculoesquelético y conectivo: espasmo muscular

Trastornos del sistema nervioso: mareos, mareos posturales

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: tos

Clortalidona

Se han observado las siguientes reacciones adversas, pero no se han recopilado datos sistemáticos suficientes para apoyar una estimación de su frecuencia.

Reacciones del sistema gastrointestinal: anorexia, irritación gástrica, náuseas, vómitos, retortijones, diarrea, estreñimiento, ictericia (ictericia colestática intrahepática), pancreatitis.

Reacciones del sistema nervioso central: mareos, vértigo, parestesias, dolor de cabeza, xantopsia.

Reacciones hematológicas: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica.

Reacciones de hipersensibilidad dermatológica: púrpura, fotosensibilidad, urticaria por sarpullido, angitis necrotizante (vasculitis, vasculitis cutánea), síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica)

Reacciones cardiovasculares: hipotensión ortostática

Otras reacciones adversas: hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia, espasmo muscular, debilidad, inquietud, impotencia.


Hallazgos de laboratorio clínico

Edarbi CLD

En el ensayo factorial de diseño, los cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio fueron poco comunes con la administración de las dosis recomendadas de Edarbi CLD.

Parámetros renales:

El aumento de la creatinina en sangre es un efecto farmacológico conocido de los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (renin-angiotensin aldosterone system, RAAS), como los ARB y los inhibidores de las ACE, en congruencia con la magnitud de la reducción de la presión arterial. La incidencia de aumentos consecutivos de la creatinina $\geq 50\%$ respecto al valor inicial y $>ULN$ (límite superior de lo normal) fue de 1.7% en los pacientes tratados con las dosis recomendadas de Edarbi CLD, en comparación con 0.4% y 0.3% con azilsartan medoxomil y clortalidona, respectivamente.


D.S. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

Las elevaciones de la creatinina fueron típicamente pasajeras, o no progresivas y reversibles, y estuvieron asociadas a grandes reducciones de la presión arterial.

Se observaron aumentos medios en el nitrógeno ureico en sangre (blood urea nitrogen, BUN) con Edarbi CLD (4.8 mg/dl) en comparación con la clortalidona (2.5 mg/dl) y azilsartan medoxomil (1.5 mg/dl).

Se observaron disminuciones medias en la proporción albúmina urinaria/creatinina con Edarbi CLD, clortalidona y azilsartan medoxomil.

Potasio: En los pacientes con niveles normales de potasio al inicio, 1.7% de los pacientes tratados con Edarbi CLD, 0.9% de los pacientes tratados con azilsartan medoxomil y 13.4% de los pacientes tratados con clortalidona comenzaron a tener niveles bajos de potasio (menos de 3.4 mmol/l). La hipopotasemia es una reacción adversa conocida, dependiente de la dosis, de los diuréticos, incluso la clortalidona; la mayor incidencia de la hipopotasemia se observó con la clortalidona (7.3%), pero fue inferior al combinarla con azilsartan medoxomil en Edarbi CLD (1.1%).

Otros electrolitos: Se observaron pequeñas disminuciones medias en el sodio sérico. No hubo cambios clínicamente significativos, ni en el magnesio ni en el calcio.

Hemoglobina/hematocrito: Se observaron recuentos bajos de hemoglobina, hematocrito y glóbulos rojos en $\leq 1.0\%$, $\leq 0.2\%$ y ninguno de los pacientes tratados con Edarbi CLD, azilsartan medoxomil y clortalidona, respectivamente. Se observaron recuentos bajos y altos marcadamente anormales de plaquetas y glóbulos blancos en $\leq 0.3\%$ de los pacientes.

Pruebas de función hepática: Las elevaciones de enzimas hepáticas no fueron algo común.

Indicadores metabólicos: Se observaron aumentos medios en ácido úrico, triglicéridos y glucosa. No hubo cambios clínicamente significativos ni en el colesterol HDL ni en el LDL.

Asimismo, se tuvieron informes de las siguientes anomalías de laboratorio como reacciones adversas en $\geq 0.3\%$ de los sujetos: aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, disminución de cloruros en sangre, aumento de creatina fosfocinasa en sangre, aumento de creatinina en sangre, aumento de glucemia, disminución y aumento de potasio en sangre, disminución de sodio en sangre, aumento de urea en sangre, aumento de ácido úrico en sangre, aumento de gamma glutamiltransferasa.

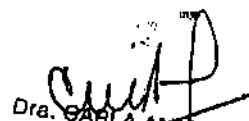
ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información sobre sobredosis con Edarbi CLD en seres humanos.

Azilsartan medoxomil


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Se dispone de datos limitados en relación con la sobredosis en seres humanos. Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, se administraron dosis diarias únicas de hasta 320 mg de azilsartan medoxomil durante 7 días, las cuales fueron bien toleradas. En caso de sobredosis, debe instituirse una terapia sintomática, según lo dicte la condición clínica del paciente. El azilsartan no es dializable.

Clortalidona

Los síntomas de sobredosis aguda son náuseas, debilidad, mareos y alteraciones en el equilibrio de los electrolitos. La DL50 oral del fármaco en el ratón y la rata es de más de 25,000 mg/kg peso corporal. No se ha establecido la dosis letal mínima (minimum lethal dose, MLD) en seres humanos. No hay un antídoto específico, pero se recomienda el lavado gástrico, seguido de tratamiento sintomático. En caso necesario, esto puede incluir el uso de solución salina dextrosada intravenosa con potasio, administrada con precaución.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6866/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 7, 14, 15, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco. Mantener el frasco bien cerrado. Protéjase de la humedad y la luz. Consérvese en su empaque original.

CÓDIGO ATC: C09CA09


Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:


Dra. Zulema Moya
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

5585



Se dispone de datos limitados en relación con la sobredosis en seres humanos. Durante ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, se administraron dosis diarias únicas de hasta 320 mg de azilsartan medoxomil durante 7 días, las cuales fueron bien toleradas. En caso de sobredosis, debe instituirse una terapia sintomática, según lo dicte la condición clínica del paciente. El azilsartan no es dializable.

Clortalidona

Los síntomas de sobredosis aguda son náuseas, debilidad, mareos y alteraciones en el equilibrio de los electrolitos. La DL50 oral del fármaco en el ratón y la rata es de más de 25,000 mg/kg peso corporal. No se ha establecido la dosis letal mínima (minimum lethal dose, MLD) en seres humanos. No hay un antídoto específico, pero se recomienda el lavado gástrico, seguido de tratamiento sintomático. En caso necesario, esto puede incluir el uso de solución salina dextrosada intravenosa con potasio, administrada con precaución.

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 7, 14, 15, 28, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco. Mantener el frasco bien cerrado. Protéjase de la humedad y la luz. Consérvese en su empaque original.

CÓDIGO ATC: C09CA09


Fecha de revisión del texto:

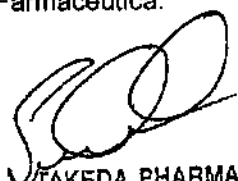
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

5585



17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku
Osaka, Japón

Empaque y Procedencia:
4545 Assembly Drive, Rockford,
Illinois, Estados Unidos

Laboratorio TAKEDA PHARMA S.A.
Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



INFORMACION PARA EL PACIENTE- IPP

EDARBI- CLD:

Lea, por favor, atentamente esta información sobre el producto antes de tomar Edarbi CLD, pues contiene importantes datos sobre el mismo. Si usted desea plantear otras preguntas, consulte a su médico.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

Sólo deberá tomar Edarbi CLD tras haberse sometido a un examen médico.

CONTRAINDICACIONES

No tome Edarbi CLD sin antes consultar a su médico si usted se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Si usted presenta Hipersensibilidad al Azilsartan Medoxomilo y a la Clortalidona o a cualquiera de los excipientes.
- Edarbi CLD está contraindicado en pacientes con anuria (significa la no excreción de orina, siendo un agravamiento de la oliguria)
- Edarbi CLD está contraindicado en pacientes con la función renal deteriorada.

En caso de Embarazo

Edarbi CLD está contraindicado en el embarazo, puede causar muerte fetal y neonatal.

En caso de Lactancia

Edarbi CLD no debe utilizarse durante la lactancia.

Niños y adolescentes

Edarbi CLD no está recomendado para el uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la falta de datos clínicos sobre su seguridad y eficacia.

Información adicional para sectores especiales de la población

Población geriátrica (65 años o mayores)

No es necesario efectuar ajustes en la dosis.

Insuficiencia renal

No es necesario efectuar ajustes en la dosis.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO:

¿Cuánto utilizar de Edarbi CLD Dosificación?

La dosis inicial de Edarbi CLD es de 20/12.5 mg o 40/12.5 mg, (según le indique su médico) una vez al día (cada 24 horas).

¿Cómo se toma Edarbi CLD?

Su uso es por vía oral. Los comprimidos deben ser ingeridos con agua y administrados diariamente a la misma hora.

Edarbi CLD puede administrarse con o sin alimentos dado que estos no interfieren en su absorción.

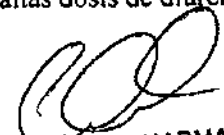
Edarbi CLD con otros medicamentos antihipertensivos si fuera necesario reducir más la presión arterial.

Precauciones y advertencias:

Hipotensión en pacientes con reducción de volumen o sal:

Los pacientes que se encuentran en tratamiento con altas dosis de diuréticos

Dra. 
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Pueden presentar hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con Edarbi CLD. La condición se debe corregir antes de administrar Edarbi CLD o bien, el tratamiento se debe iniciar bajo estrecha observación médica. Si aparece hipotensión, se debe colocar al paciente en posición supina y, si fuera necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para seguir con el tratamiento, que generalmente puede continuar sin dificultad una vez que la presión arterial se estabilice.

Antecedentes de alergia o asma bronquial:

Con la clortalidona pueden ocurrir reacciones por sensibilidad en los pacientes con antecedentes de alergia o asma bronquial.

Pacientes con lupus eritematosos sistémico:

Se ha informado sobre la posibilidad de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico asociado a la administración de la clortalidona.

Desequilibrios electrolíticos y metabólicos:

Se puede desarrollar hipopotasemia con el uso de clortalidona, especialmente durante el uso concomitante de corticosteroides.

En ciertos pacientes que reciben clortalidona puede provocar hiperuricemia (aumento de ácido úrico en sangre) o precipitación de la gota.

EFECTOS INDESEABLES:

Edarbi puede producir efectos indeseables en algunas personas.

Consulte con el médico de inmediato o asegúrese de que alguien lo haga por usted si surge alguno de los efectos secundarios siguientes: **Fatiga, mareos, hipotensión, síncope (pérdida brusca de la conciencia).**

Más frecuentes:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: anemia

Trastornos cardíacos: palpitaciones, taquicardia.

Trastornos del oído y el laberinto: vértigo

Trastornos oculares: visión borrosa

Trastornos gastrointestinales: Molestia abdominal, dolor abdominal superior, constipación, diarrea, boca seca, dispepsia, náuseas, vómitos

Afecciones en el lugar de administración: Edema periférico

Trastornos del metabolismo: Aumento de potasio, aumento de creatinina en sangre, aumento de ácido úrico, disminución del sodio.

Trastornos de los tejidos musculoesquelético: artralgia (dolores en las articulaciones), espasmos musculares.

Trastornos del sistema nervioso: mareos posturales, dolor de cabeza, somnolencia

Trastornos renales y urinarios: disfunción renal.

Trastornos del aparato reproductivo: disfunción eréctil

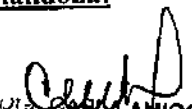
Trastornos respiratorios: tos, disnea

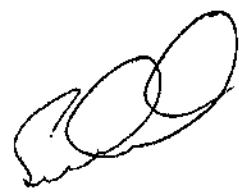
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: hiperhidrosis (sudoración excesiva)

Trastornos vasculares: hipotensión ortostática (caída de la presión arterial después de estar de pie por un periodo prolongado)

Poco frecuentes:

Relacionadas a la Clortalidona:


DANIELA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

5585
FOLIO
32
CASA DE FARMACIAS

Sistema gastrointestinal: anorexia, irritación gástrica, náuseas, vómitos, retorcijones, diarrea, constipación, ictericia (coloración amarillenta de la piel) pancreatitis.
Reacciones del sistema nervioso central: mareos, vértigo, parestesias (hormigueo), dolor de cabeza, xantopsia (alteración de los colores).
Reacciones hematológicas: leucopenia (disminución de los glóbulos blancos), agranulocitosis (disminución del número de neutrófilos), trombocitopenia (disminución de las plaquetas).
Reacciones de hipersensibilidad dermatológica: púrpura (manchas en la piel), fotosensibilidad, urticaria (lesiones cutáneas) por sarpullido, vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos), síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica, es una enfermedad cutánea grave caracterizada por la aparición de ampollas y lesiones exfoliativas de la piel)

SOBREDOSIFICACIÓN:

Hasta el momento, no hay información de sobredosis con Edarbi CLD.
Azilsartan medoxomil: Se dispone de datos limitados en relación con la sobredosis en seres humanos.

Clortalidona: Los síntomas de sobredosis aguda son náuseas, debilidad, mareos y alteraciones en el equilibrio de los electrolitos. No hay un antídoto específico, pero se recomienda el lavado gástrico, seguido de tratamiento sintomático. En caso necesario, esto puede incluir el uso de solución salina dextrosada intravenosa con potasio, administrada con precaución.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

RECORDATORIO:

Este medicamento ha sido recetado únicamente para solucionar su actual problema de salud. No lo de a otras personas ni lo utilice frente a otras afecciones a no ser que su médico se lo diga. No lo recomiende a otras personas. Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ordene su médico a fin de obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de eventos secundarios.

PRESENTACIONES:

Envases con 7,10, 14, 15 y 28 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30 °C y en lugar seco.
Mantener el frasco bien cerrado.
Protéjase de la humedad y la luz.
Consérvese en su empaque original.

No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SALVO PRECISA INDICACION DEL MEDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGUN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de salud.
Certificado Nro. XXXXXXXXX


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada

5585



Director Técnico: Sonia Sutter - Farmacéutica

Elaborado en:

17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku
Osaka, Japón

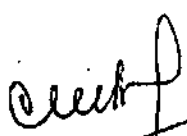
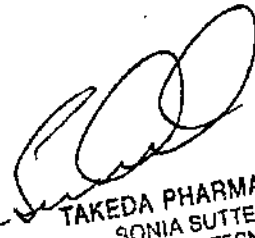
Empaque y Procedencia:

4545 Assembly Drive, Rockford,
Illinois, Estados Unidos

Laboratorio TAKEDA PHARMA S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina

Fecha de última revisión: ~~XXXXXX~~



Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

ZULMA M. MOYA
TAKEDA PHARMA S.A.
Apoderada



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017373-13-3

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 5585, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por TAKEDA PHARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EDARBI CLD.

Nombre/s genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO+ CLORTALIDONA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

Domicilio del establecimiento elaborador: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Nombre o razón social del establecimiento del acondicionamiento secundario: ANDERSON BRECON INC.

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545, ASSEMBLY DRIVE, ROCKFORD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS.

País de Consumo incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

País de Procedencia incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EDARBI CLD.

Clasificación ATC: C09CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SE PUEDE USAR COMO TERAPIA INICIAL SI ES PROBABLE QUE EL PACIENTE NECESITE VARIOS FARMACOS PARA LOGRAR EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL.

Concentración/es: 12.5 mg DE CLORTALIDONA, 40 mg DE AZILSARTAN MEDOXOMILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORTALIDONA 12.5 mg, AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.6 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.99 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 54 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 10.8 mg, CROSPOLIDONA 22.5 mg, OXIDO FERRICO ROJO 0.01 mg, ACIDO FUMARICO 2 mg, HIDROXIDO SODICO 0.69 mg,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

MANITOL 211.23 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA IMPRESIÓN GRIS F1
C.S.P. PARA IMPRESIÓN.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLAS HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 30 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30° C
EN LUGAR SECO PROTEGER DE LA HUMEDAD Y LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED.

Domicilio del establecimiento elaborador: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME,
YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Nombre o razón social del establecimiento del acondicionamiento secundario:
ANDERSON BRECON INC.

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545, ASSEMBLY DRIVE,
ROCKFORD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS.

País de Consumo incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

País de Procedencia incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: EDARBI CLD.

Clasificación ATC: C09CA09.

Vía/s de administración: ORAL.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL. SE PUEDE USAR COMO TERAPIA INICIAL SI ES PROBABLE QUE EL PACIENTE NECESITE VARIOS FARMACOS PARA LOGRAR EL CONTROL DE LA PRESION ARTERIAL.

Concentración/es: 25 mg DE CLORTALIDONA, 40 mg DE AZILSARTAN MEDOXOMILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORTALIDONA 25 mg, AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.6 mg, TALCO 1.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 0.94 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 54 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 10.8 mg, CROSPVIDONA 22.5 mg, OXIDO FERRICO ROJO 0.06 mg, ACIDO FUMARICO 2 mg, HIDROXIDO SODICO 0.69 mg, MANITOL 198.73 mg, HIPROMELOSA 2910 7.8 mg, TINTA IMPRESIÓN GRIS F1



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

C.S.P PARA IMPRESIÓN.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Envase/s Primario/s: BOTELLAS HDPE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 7, 14, 15, 28, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 30 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C EN LUGAR SECO PROTEGER DE LA HUMEDAD Y LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

Domicilio del establecimiento elaborador: 17-85, JUSOHONMACHI 2-CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Nombre o razón social del establecimiento del acondicionamiento secundario: ANDERSON BRECON INC.

Domicilio del establecimiento acondicionador: 4545, ASSEMBLY DRIVE, ROCKFORD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS.

País de Consumo incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

País de Procedencia incluido en el Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. CIRCUNVALACION
Y DEL ARADO, MERCADO CENTRAL, TAPIALES, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a TAKEDA PHARMA S.A. el Certificado N° **57489**, en
la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 04 AGO 2014
de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa
en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5585


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.