



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

DISPOSICIÓN N° **6836**

BUENOS AIRES, 07 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018927-12-2 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.

J. 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.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto



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

DISPOSICIÓN N° 6836

complementarias.

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.

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.

g
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.

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



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

DISPOSICIÓN N° **6836**

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 y nombre/s genérico/s AZILSARTAN MEDOXOMILO, 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.

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

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:



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

DISPOSICIÓN N° **6836**

"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, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma TAKEDA PHARMA S.A., representante de TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 8º - 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.

ARTICULO 9º - 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,



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

DISPOSICIÓN N° **6836**

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°:1-0047-0000-018927-12-2

DISPOSICIÓN N°: **6836**

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°: **6836**

Nombre comercial: EDARBI.

Nombre/s genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO.

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TAKEDA
PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, PLANTA DE OSAKA, OSAKA, JAPON.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 17-85 JUSOHONMACHI 2 -
CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLANCO ENCALADA N°
1385, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EDARBI.



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

6836

Clasificación ATC: C09CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.

Concentración/es: 40 mg de AZILSARTAN MEDOXOMILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.80 mg, CROSCARMELOSA SODICA 13.80 mg, HIDROXIDO DE SODIO 0.69 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 18 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 5.40 mg, ACIDO FUMARICO 2 mg, MANITOL 95.63 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA POLIETILENO ALTA DENSIDAD.

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

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.



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

Nombre Comercial: EDARBI.

Clasificación ATC: C09CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.

Concentración/es: 80 MG de AZILSARTAN MEDOXOMILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.60 mg, CROSCARMELOSA SODICA 27.60 mg, HIDROXIDO DE SODIO 1.38 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 36 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 10.80 mg, ACIDO FUMARICO 4 mg, MANITOL 191.26 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA POLIETILENO ALTA DENSIDAD.

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

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

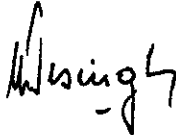
Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

6836


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°: ~~6836~~


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

6830



PROYECTO DE PROSPECTO

EDARBI® 40 mg

EDARBI® 80 mg

AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 Y 80 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Industria Japonesa

FÓRMULA

EDARBI 40 mg

Cada comprimido contiene:

Azilsartán kamedoxomilo (equivalente a azilsartán medoxomilo 40 mg): 42,68 mg

Excipientes: manitol 95,63 mg; ácido fumárico 2,00 mg; hidróxido de sodio 0,69 mg; hidroxipropilcelulosa 5,40 mg; croscarmelosa sódica 13,80 mg; celulosa microcristalina 18,00 mg; estearato de magnesio 1,80 mg.

EDARBI 80 mg

Cada comprimido contiene:

Azilsartán kamedoxomilo (equivalente a azilsartán medoxomilo 80 mg): 85,36 mg

Excipientes: manitol 191,26 mg; ácido fumárico 4,00 mg; hidróxido de sodio 1,38 mg; hidroxipropilcelulosa 10,80 mg; croscarmelosa sódica 27,60 mg; celulosa microcristalina 36,00 mg; estearato de magnesio 3,60 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

EDARBI es un antagonista del receptor de angiotensina II subtipo AT1 selectivo. EDARBI (azilsartán medoxomilo), un profármaco, es hidrolizado a EDARBI en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción.

INDICACIONES CLÍNICAS

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

La angiotensina II se forma a partir de angiotensina I en una reacción catalizada por enzimas convertidoras de angiotensina (ACE, cinasa II). La angiotensina II es el agente del principio compresor del sistema renina - angiotensina, con efectos que incluyen vasoconstricción, simulación de síntesis y liberación de aldosterona, estimulación cardíaca y reabsorción renal de sodio. EDARBI bloquea los efectos vasoconstrictores y de secreción de aldosterona de la angiotensina II mediante el bloqueo selectivo del enlace de angiotensina II al receptor AT1 en muchos tejidos, tales como el músculo liso vascular y la glándula suprarrenal. Por tanto, su acción es independiente de la ruta para la síntesis de

Lt. Julio Carrasquillo
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

angiotensina II. Un receptor AT2 también se encuentra en muchos tejidos, pero este receptor no se conoce que esté asociado con homeostasis cardiovascular. EDARBI tiene una mayor afinidad 10.000 veces mayor para el receptor AT1 que para el receptor AT2. El bloqueo del sistema renina - angiotensina con inhibidores ACE, que inhiben la biosíntesis de angiotensina II a partir de angiotensina I, se usa ampliamente en el tratamiento de la hipertensión. Los inhibidores ACE también inhiben la degradación de bradiquinina, una reacción catalizada por ACE. Debido a que EDARBI no inhibe ACE (cinasa II), no deberá afectar los niveles de bradiquinina. Se desconoce si esta diferencia tiene alguna relevancia clínica. EDARBI no se enlaza ni bloquea a otros receptores o a canales de iones que se sabe son importantes en la regulación cardiovascular.

El bloqueo del receptor de angiotensina II inhibe la retroalimentación reguladora negativa de angiotensina II en la secreción de renina, pero la actividad aumentada de renina en plasma y los niveles de circulación de angiotensina II no superan el efecto de EDARBI sobre la presión sanguínea.

Farmacodinamia

Azilsartán inhibe los efectos compresores de una infusión de angiotensina II de una manera relacionada con la dosis. Una dosis única de azilsartán equivalente a 32 mg de azilsartán medoxomilo inhibió el efecto compresor máximo en aproximadamente 90% en el pico y aproximadamente 60% a las 24 horas. Las concentraciones plasmáticas de angiotensina I y II y la actividad de renina en plasma aumentaron, al tiempo que las concentraciones de aldosterona en plasma decrecieron después de la administración única y repetida de azilsartán a sujetos saludables; no se observaron efectos clínicamente significativos en el potasio ni en el sodio séricos

Efecto sobre la repolarización cardíaca: Se realizó un estudio exhaustivo QT/QTc para evaluar el potencia de EDARBI para prolongar el intervalo QT/QTc en sujetos saludables. No hubo evidencia de prolongación QT/QTc a una dosis de 320 mg de EDARBI.

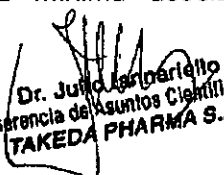
Farmacocinética

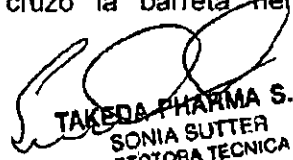
Absorción:

Azilsartán medoxomilo se hidroliza rápidamente a azilsartán, un antagonista selectivo en los receptores de angiotensina AT1, en el tracto gastrointestinal y/o durante la absorción. Se estableció la proporcionalidad de la dosis en exposición para azilsartán en el rango de dosis de azilsartán medoxomilo de 20 mg a 320 mg después de dosificación única o múltiple. La biodisponibilidad absoluta estimada de azilsartán medoxomilo con base en los niveles de azilsartán es de aproximadamente 60%. Después de la administración oral de azilsartán medoxomilo, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) en un lapso de 1.5 a 3 horas. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad de azilsartán.

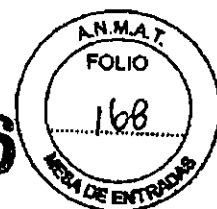
Distribución:

El volumen de distribución de azilsartán es aproximadamente 16 L. Azilsartán se enlaza en gran medida a las proteínas del plasma humano (> 99%), principalmente a albúmina sérica. El enlace con proteínas es constante a concentraciones plasmáticas de azilsartán muy por encima del rango alcanzado con las dosis recomendadas. En ratas, una radioactividad mínima asociada con azilsartán cruzó la barreta hematoencefálica.


Dr. Julio J. Pariente
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

6836



Azilsartán atravesó la barrera de placenta en ratas preñadas y se distribuyó al feto.

Metabolismo y eliminación:

Azilsartán se metaboliza en dos metabolitos principales. El mayor metabolito en plasma está formado por O-dealquilación, conocido como metabolito M-I. Las exposiciones sistémicas a los metabolitos mayor y menor en humanos fueron aproximadamente 50% y menos de 1% de azilsartán, respectivamente. M-I y M-II no contribuyen a la actividad farmacológica de EDARBI. La principal enzima responsable del metabolismo de azilsartán es CYP2C9. Tras una dosis oral de azilsartán medoxomilo marcado con ¹⁴C, aproximadamente 55% de la radioactividad se recuperó en las heces y aproximadamente 42% en la orina, con 15% de la dosis excretada en la orina como azilsartán. La vida media de eliminación de azilsartán es aproximadamente 11 horas y la depuración renal es de aproximadamente 2.3 ml/min. Los niveles de azilsartán en estado estable se alcanzan dentro de 5 días y no ocurre acumulación en plasma con dosis repetidas una vez al día.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada

La dosis recomendada en adultos es de 80 mg por vía oral una vez al día. Considere iniciar el tratamiento con 40 mg diarios en pacientes que tomen dosis altas de diuréticos. Si no es posible controlar la presión arterial solamente con EDARBI, puede recurrirse al tratamiento concomitante del fármaco con otros agentes antihipertensivos para tal fin.

Poblaciones especiales

No es necesario ajustar la dosis inicial para pacientes mayores, pacientes con insuficiencia renal leve a grave, enfermedad renal en su etapa terminal o disfunción hepática leve a grave. No se han realizado estudios de EDARBI en pacientes con insuficiencia hepática grave. EDARBI puede ser administrado con o sin comidas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la droga.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Morbilidad y Mortalidad Fetal / Neonatal

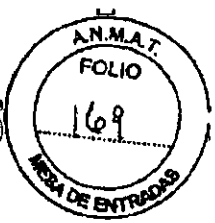
Los fármacos que actúan directamente en el sistema renina - angiotensina pueden ocasionar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. Cuando se detecte el embarazo, EDARBI deberá interrumpirse tan pronto como sea posible.

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina - angiotensina durante el segundo y tercer trimestres del embarazo se ha asociado con lesiones fetales y neonatales, incluida hipotensión, hipoplasia craneal, anuria reversible o insuficiencia renal irreversible y muerte. También se ha reportado oligohidramnios, presumiblemente como resultado de la función renal fetal disminuida; en este escenario oligohidramnios se ha asociado con contracturas fetales de extremidades, deformación cráneo facial y desarrollo hipoplástico de pulmones. También se han reportado prematuridad, retardo de crecimiento intrauterino y conducto arterial patente, aunque no queda claro si estos trastornos se debieron a la exposición al fármaco.

Dr. Julio J. Martiello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

6836



Estos efectos adversos no parecen haber resultado de la exposición intrauterina al fármaco que se haya limitado al primer trimestre. Las madres cuyos embriones y fetos están expuestos a un antagonista del receptor de angiotensina II durante el primer trimestre deberán ser informadas de esto. No obstante, cuando las pacientes se embarazan, los médicos deberán hacer que la paciente interrumpa el uso de EDARBI tan pronto como sea posible.

En raras ocasiones (probablemente menos de una vez por cada mil embarazos), no hay una alternativa a un fármaco que actúa sobre el sistema renina - angiotensina. En estos casos, la madre deberá ser avisada de los peligros potenciales para el feto y se deberán realizar exámenes seriales de ultrasonido para evaluar el ambiente intra amniótico.

Si se observa oligohidramnios, EDARBI deberá interrumpirse a menos que se considere que salva la vida de la madre. Pueden ser apropiadas las pruebas de estrés por contracción, una prueba sin estrés o de perfiles biofísicos dependiendo del número de semanas de embarazo. Sin embargo, pacientes y médicos deberán estar conscientes de que oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto ya haya sufrido tenga una lesión sostenida irreversible.

Los lactantes con historiales de exposición *in utero* a un antagonista receptor de angiotensina II deberán ser observados de cerca en cuanto a hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se produce oliguria, se deberá dirigir la atención al soporte de la presión sanguínea y la perfusión renal. Puede ser necesaria la transfusión o diálisis de intercambio como una medida para revertir la hipotensión y/o la sustitución de la función renal debilitada.

Hipotensión en pacientes con disminución del volumen o la sal

En pacientes con un sistema renina - angiotensina activado, como pacientes disminuidos de volumen o sal (por ejemplo aquellos que son tratados con dosis altas de diuréticos), puede ocurrir hipotensión sintomática después del inicio del tratamiento con EDARBI. La afección deberá corregirse antes de la administración de EDARBI o el tratamiento deberá iniciarse con una dosis de 40 mg. Si ocurre hipotensión, el paciente deberá ser colocado en posición supina y, de ser necesario, administrarle una infusión intravenosa de solución salina. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación al tratamiento adicional, el cual generalmente puede ser continuado sin dificultad una vez que la presión sanguínea se haya estabilizado.

Control de potasio:

Se recomienda el control de potasio sérico en pacientes añosos y/o con disfunción renal y evitar el uso de drogas ahorradoras de potasio y sales de potasio.

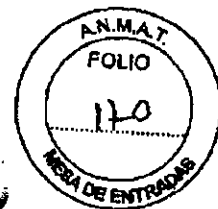
Insuficiencia renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina, se pueden prever cambios en la función renal en individuos susceptibles tratados con EDARBI. En pacientes cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina - angiotensina (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave, estenosis de arteria renal o disminución de volumen), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con antagonistas del receptor de angiotensina, se ha asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y raras veces con insuficiencia renal

Dr. Julio Anarriello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

6836



aguda y/o muerte. Se pueden anticipar resultados similares en pacientes tratados con EDARBI.

En estudios con inhibidores ACE en pacientes con estenosis de arteria renal unilateral o bilateral, se han reportado incrementos en la creatinina sérica o nitrógeno de urea en la sangre. No ha habido uso a largo plazo de EDARBI en pacientes con estenosis de arteria renal unilateral o bilateral, pero se pueden esperar resultados similares.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave o enfermedad renal terminal. Es más probable que se produzcan casos de valores de creatinina sérica anormalmente altos en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Embarazo Categoría C (primer trimestre) y D (segundo y tercer trimestres). No hay experiencia clínica con el uso de azilsartán en mujeres embarazadas

Lactancia

Se desconoce si EDARBI se excreta en la leche humana, pero azilsartán se excreta en bajas concentraciones en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de efectos adversos en el lactante, se deberá tomar una decisión respecto de si se interrumpe la lactancia o se interrumpe el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico

No es necesario el ajuste de dosis con EDARBI en pacientes ancianos. Del total de pacientes en estudios clínicos con EDARBI, 26% fueron ancianos (65 años o mayores) y el 5% tenían 75 años o más. Es más probable que se produzcan casos de valores de creatinina sérica anormalmente altos en pacientes de 75 años o más. No se observaron otras diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos y los pacientes jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en sujetos con insuficiencia hepática de leve o moderada. No se han realizado estudios de EDARBI en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Toxicología no clínica

Carcinogénesis: Azilsartán medoxomilo no fue carcinogénico cuando se evaluó en estudios en ratones transgénicos (Tg.rasH2) de 26 semanas y ratas de 2 años.

Mutagénesis: Azilsartán medoxomilo, azilsartán y M-II dieron positivo respecto de aberraciones estructurales en el examen citogenético de pulmón de hámster chino. En dicho ensayo, se observaron las aberraciones con el profármaco, azilsartán medoxomilo, sin activación metabólica. Lo mismo sucedió con la fracción activa, azilsartán, en este ensayo, con y sin activación metabólica. El principal metabolito humano, M-II, fue también positivo durante una prueba de 24 horas, sin activación metabólica.

Dr. Julio Zambrillo
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

6836



Azilsartán medoxomilo, azilsartán y M-II estuvieron desprovistos de potencial genotóxico en el ensayo de mutación inversa de Ames con *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, el ensayo in vitro de aberración cromosómica en célula de ovario de hámster chino, la prueba in vitro de mutación de gen en linfoma (tk) de ratón, la prueba ex vivo de síntesis de ADN no programado. Y el ensayo in vivo de micronúcleo de médula ósea de ratón y/o rata.

Deterioro de la Fertilidad: No hubo efecto de azilsartán medoxomilo sobre la fertilidad de ratas macho o hembra a las dosis orales de hasta 1000 mg de azilsartán medoxomilo/kg/día [6000 mg/m² (aproximadamente 122 veces la MRHD de 80 mg de azilsartán medoxomilo/60 kg en una base mg/m²). La fertilidad de las ratas también se vio sin afectación a dosis de hasta 3000 mg M-II/kg/día.

Toxicología y/o farmacología en animales

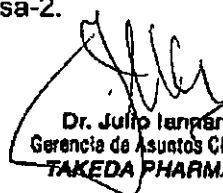
Toxicología Reproductiva: En estudios de desarrollo peri y postnatales realizados en ratas, se detectaron efectos adversos en la viabilidad de las crías, demora en erupción de incisivo y dilatación de pelvis renal junto con hidronefrosis ante la administración de azilsartán medoxomilo a ratas preñadas y en lactancia a 1,2 veces la MRHD en una base mg/m². Estudios de toxicidad reproductiva indicaron que azilsartán medoxomilo no fue teratogénico cuando se administró a dosis orales de hasta 1000 mg de azilsartán medoxomilo /kg/día a ratas preñadas (122 veces la MRHD en una base mg/m²) o hasta 50 mg de azilsartán medoxomilo/kg/día a conejas preñadas (12 veces la MRHD en una base mg/m²). M-II tampoco fue teratogénica en ratas o conejos a dosis de hasta 3000 mg de M-II/kg/día. El azilsartán cruzó la placenta y se encontró en fetos de ratas preñadas, y se excretó en la leche de ratas en lactancia.

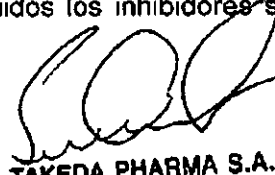
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han observado interacciones farmacológicas clínicamente significativas en estudios de azilsartán medoxomilo o azilsartán administrado con amlodipino, antiácidos, clortalidona, digoxina, fluxonazol, gliburida, ketoconazol, metformina, pioglitazona y warfarina. Por lo tanto, EDARBI puede ser usado de manera concomitante con estos medicamentos.

Agentes no esteroideos antiinflamatorios, incluidos los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2) : En pacientes mayores, disminuidos en volumen (incluidos los tratados con diuréticos) o cuya función renal se encuentre comprometida, la co-administración de NSAID, incluidos los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (inhibidores COX-2), con antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido el azilsartán, puede causar un deterioro de la función renal, incluida una posible falla renal aguda. Estos efectos son en general reversibles. Deben realizarse controles regulares en los pacientes tratados con azilsartán y con NSAID simultáneamente.

El efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de angiotensina II, incluido el azilsartán, puede verse atenuado por los NSAID, incluidos los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2.


Dr. Julio Lanpariello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

6836



EFFECTOS ADVERSOS. REACCIONES TÓXICAS

Estudios clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo una gran diversidad de condiciones, los índices de reacciones adversas que se observan en ellos respecto de un fármaco no pueden extrapolarse directamente a los que se obtienen en estudios realizados para otros fármacos, y pueden no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Un total de 4814 pacientes fueron evaluados en cuanto a seguridad cuando fueron tratados con EDARBI a dosis de 20, 40 u 80 mg en estudios clínicos. 1704 de estos pacientes fueron tratados por al menos 6 meses, y de éstos, 588 fueron tratados por al menos 1 año.

El tratamiento con EDARBI fue bien tolerado con una incidencia total de reacciones adversas similar a placebo. La tasa de abandonos debidos a eventos adversos en estudios controlados con placebo (tanto monoterapias como combinaciones de fármacos) fue de 2,4% (19/801) en pacientes tratados con placebo, 2,2% (24/1072) en pacientes tratados con EDARBI 40 mg y 2,7% (29/1074) en pacientes tratados con EDARBI 80 mg. La reacción adversa más frecuente que ocasionó la interrupción del tratamiento, hipotensión / hipotensión ortostática, fue informada por el 0,4% (8/2146) de pacientes asignados de modo aleatorio a EDARBI 40 mg u 80 mg en comparación con el 0% (0/801) de pacientes asignados aleatoriamente al grupo tratado con placebo. Las reacciones adversas fueron generalmente leves y no dependieron de la dosis. EDARBI fue bien tolerado independientemente del género, edad o raza.

En estudios controlados con placebo de monoterapia, se informaron casos de diarrea que afectaron al 2% de los pacientes tratados con EDARBI 80 mg diarios, en comparación del 0,5% de pacientes tratados con placebo. ----

Otras reacciones adversas que se han reportado con una incidencia plausible debida al tratamiento de $\geq 0,3\%$ y superior al placebo en más de 3300 tratados con EDARBI en estudios controlados se enumeran a continuación:

Trastornos gastrointestinales: náusea.

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

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo: espasmo muscular

Trastornos del sistema nervioso: mareo, mareo por postura

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: tos.


Pruebas de laboratorio

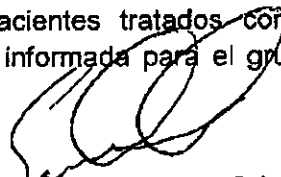
En estudios clínicos controlados, los cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio fueron muy poco frecuentes con la administración de EDARBI.

Creatinina sérica: Se observaron pequeñas elevaciones reversibles en pacientes tratados con 80 mg de EDARBI. Este incremento puede ser superior si se coadministra el fármaco con clorhalidona o hidroclorotiazida.

Además, los pacientes tratados con EDARBI que sufrían insuficiencia renal de moderada a grave en la línea de base o que eran mayores de 75 años de edad informaron con mayor frecuencia aumentos de la creatinina sérica.

Hemoglobina y hematocrito: Se observaron conteos bajos de hemoglobina, hematocrito y glóbulos rojos en el 0,2%, 0,4% y 0,3% de los pacientes tratados con EDARBI, respectivamente. Ninguna de estas anomalías fue informada para el grupo tratado


Dr. Julio Tannarillo
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

con placebo. En <0,1% de los pacientes, se observaron niveles muy altos o muy bajos de los conteos de plaquetas y glóbulos blancos.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente.

SOBREDOSIFICACIÓN

Hay pocos datos relacionados con la sobredosis en humanos. Durante los estudios clínicos controlados en sujetos saludables, se administraron dosis de hasta 320 mg una vez al día durante 7 días y fueron bien tolerados. En el caso de una sobredosis, se deberá instituir terapia de apoyo según lo dicte el estado clínico del paciente. Azilsartán no es dializable.

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.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conserve el medicamento a temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Mantenga el frasco bien cerrado. Protéjalo de la humedad y la luz. No volver a empaquetar. Conserve el producto en su envase original.

CÓDIGO ATC: C09CA09

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

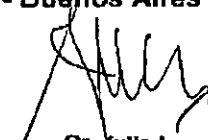
Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

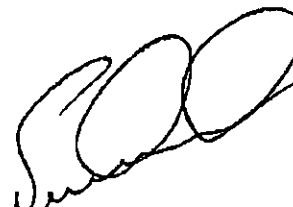
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku
Osaka, Japón

Procedencia: Estados Unidos

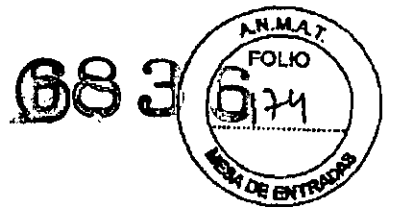
Laboratorio TAKEDA PHARMA S.A.
Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina



Dr. Julio Iannariello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



PROYECTO DE ROTULO

Industria Japonesa

Envases por 7 comprimidos

EDARBI®

AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg

Comprimidos

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Azilsartán kamedoxomilo (equivalente a azilsartan medoxomilo 40 mg):..... 42,68 mg

Excipientes: manitol 95,63 mg; ácido fumárico 2,00 mg; hidróxido de sodio 0,69 mg; hidroxipropilcelulosa 5,40 mg; croscarmelosa sódica 13,80 mg; celulosa microcristalina 18,00 mg; estearato de magnesio 1,80 mg.

POSOLOGÍA: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO, DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

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

CONSERVACIÓN:

Conserve el medicamento a temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Mantenga el frasco bien cerrado. Protéjalo de la humedad y la luz. No volver a empaquetar. Conserve el producto en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote N°/Fecha de vencimiento:

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

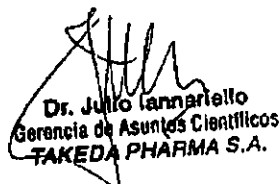
Elaborado en:

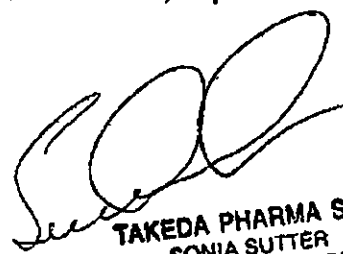
Takeda Pharmaceutical Company Limited, Planta de Osaka,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japón

Procedencia:

Estados Unidos

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


Dr. Julio IannarIELLO
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

6836



PROYECTO DE ROTULO

Industria Japonesa

Envases por 7 comprimidos

EDARBI®

AZILSARTAN MEDOXOMILO 80 mg

Comprimidos

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Azilsartán kamedoxomilo (equivalente a azilsartán medoxomilo 80 mg):..... 85,36 mg

Excipientes: manitol 191,26 mg; ácido fumárico 4,00 mg; hidróxido de sodio 1,38 mg; hidroxipropilcelulosa 10,80 mg; croscarmelosa sódica 27,60 mg; celulosa microcristalina 36,00 mg; estearato de magnesio 3,60 mg.

POSOLOGÍA: ver prospecto adjunto.

ESTE MEDICAMENTO, COMO CUALQUIER OTRO, DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

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

CONSERVACIÓN:

Conserve el medicamento a temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Mantenga el frasco bien cerrado. Protéjalo de la humedad y la luz. No volver a empaquetar. Conserve el producto en su envase original.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote N°/Fecha de vencimiento:

Director Técnico: Dra. Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

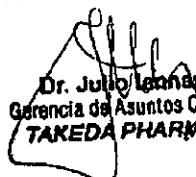
Takeda Pharmaceutical Company Limited, Planta de Osaka,
17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japón

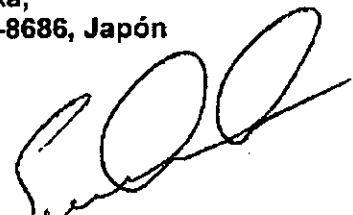
Procedencia:

Estados Unidos

Laboratorio TAKEDA PHARMA S.A.

Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina


Dr. Julio Lannariello
Gerencia de Asuntos Científicos
TAKEDA PHARMA S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018927-12-2

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6836, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, representada 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.

Nombre/s genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO.

País de origen de elaboración: JAPON.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, PLANTA DE OSAKA, OSAKA, JAPON.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 17-85 JUSOHONMACHI 2 - CHOME, YODOGAWA-KU, OSAKA, JAPON.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BLANCO ENCALADA Nº 1385, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.



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

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EDARBI.

Clasificación ATC: C09CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.

Concentración/es: 40 mg de AZILSARTAN MEDOXOMILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.80 mg, CROSCARMELOSA SODICA 13.80 mg, HIDROXIDO DE SODIO 0.69 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 18 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 5.40 mg, ACIDO FUMARICO 2 mg, MANITOL 95.63 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA POLIETILENO ALTA DENSIDAD.

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

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

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C



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

HASTA 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: EDARBI.

Clasificación ATC: C09CA09.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL.

Concentración/es: 80 MG de AZILSARTAN MEDOXOMILO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AZILSARTAN MEDOXOMILO 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.60 mg, CROSCARMELOSA SODICA 27.60 mg, HIDROXIDO DE SODIO 1.38 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 36 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 10.80 mg, ACIDO FUMARICO 4 mg, MANITOL 191.26 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BOTELLA POLIETILENO ALTA DENSIDAD.

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

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

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Período de vida Útil: 24 meses.

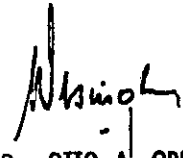
Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C
HASTA 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD Y DE LA LUZ.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED, representada por
TAKEDA PHARMA S.A. el Certificado N° 57292, en la Ciudad de
Buenos Aires, a los _____ días del mes de 07 NOV 2013 de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

6836


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