

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эдарби Кло, 40 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Эдарби Кло, 40 мг + 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: азилсартана медоксомил, хлорталидон.

Эдарби Кло, 40 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит азилсартана медоксомил калия 42,68 мг соответствует азилсартана медоксомилу 40 мг; хлорталидон 12,5 мг.

Эдарби Кло, 40 мг + 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка содержит азилсартана медоксомил калия 42,68 мг соответствует азилсартана медоксомилу 40 мг; хлорталидон 25 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Эдарби Кло, 40 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, бледно-розового цвета с нанесенными серыми чернилами надписями «А/С» и «40/12.5» на одной стороне.

Эдарби Кло, 40 мг + 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой, серовато-розового цвета с нанесенными серыми чернилами надписями «А/С» и «40/25» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

Препарат показан к применению у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки.

При необходимости дополнительного снижения артериального давления (АД) дозу препарата Эдарби Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки.

Продолжительность курса лечения

Препарат Эдарби Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Синдром «отмены» (резкое повышение АД после отмены препарата) по причине внезапной отмены длительной терапии (в течение 6 месяцев) азилсартана медоксомилом не наблюдался.

Пропуск дозы

В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби Кло.

Особые группы

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Не требуется коррекции начальной дозы препарата Эдарби Кло у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с нарушением функции почек

Нет клинического опыта применения препарата Эдарби Кло у пациентов с артериальной гипертензией с нарушением функции почек тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), поэтому применять препарат у данной категории пациентов не рекомендуется (см. раздел 4.3).

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции почек лёгкой и умеренной степени тяжести (КК более 30 мл/мин).

Пациенты с нарушением функции печени

Не рекомендуется применение препарата у пациентов с нарушениями функции печени тяжёлой степени по причине отсутствия клинического опыта применения (см. раздел 4.3).

По причине ограниченного опыта применения следует с осторожностью применять Эдарби Кло у пациентов с нарушениями функции печени лёгкой и умеренной степени (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), поскольку даже небольшие нарушения водно-электролитного баланса при приёме диуретиков могут спровоцировать печёночную кому. Рекомендуется активно контролировать состояние таких пациентов.

Снижение объёма циркулирующей крови (ОЦК)

Необходимо восполнить потери жидкости и электролитов у пациентов со сниженным ОЦК перед началом применения препарата Эдарби Кло (см. раздел 4.4).

Сердечная недостаточность

По причине отсутствия клинического опыта применения следует с осторожностью применять Эдарби Кло у пациентов с артериальной гипертензией с тяжёлой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA).

Негроидная раса

Коррекции дозы не требуется, так как антигипертензивное действие препарата Эдарби Кло у пациентов негроидной расы сходно с его действием у пациентов других рас.

Дети

Безопасность и эффективность использования Эдарби Кло у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Эдарби Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к азилсартану медоксомилу, хлорталидону, другим производным сульфонида или к любому из компонентов препарата (см. раздел 6.1),
- рефрактерная гипокалиемия,
- рефрактерная гипонатриемия,
- рефрактерная гиперкальциемия,
- анурия,
- одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией,
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6),
- симптоматическая гиперурикемия,
- одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжёлым нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела),
- трудно контролируемый сахарный диабет,
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены),
- нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения),

- почечная недостаточность тяжёлой степени (КК менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA),
- нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин),
- нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью),
- двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки,
- ишемическая кардиомиопатия,
- ишемические цереброваскулярные заболевания,
- состояние после трансплантации почки,
- состояния, сопровождающиеся снижением ОЦК (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли,
- первичный гиперальдостеронизм,
- гиперурикемия и подагра,
- бронхиальная астма,
- системная красная волчанка,
- стеноз аортального и митрального клапана,
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП),
- возраст старше 75 лет,
- гипокалиемия,
- гипонатриемия,
- гиперкальциемия,
- одновременное применение препаратов лития,
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе.

Азилсартана медоксомил

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют свидетельства того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения почечной функции (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путём комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада считается абсолютно необходимой, её следует проводить только под наблюдением специалиста, а у пациента следует проводить частое и тщательное наблюдение за состоянием почечной функции, уровнем электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II не следует одновременно назначать пациентам с диабетической нефропатией.

Активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система

У пациентов, чей сосудистый тонус и почечная функция преимущественно зависят от активности РААС (например, пациенты с застойной сердечной недостаточностью или с исходным поражением почек, включая двусторонний стеноз почечных артерий), лечение лекарственными препаратами, оказывающими влияние на эту систему, такими как ингибиторы АПФ и блокаторы рецептора ангиотензина II, ассоциировалось с развитием острой гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. При использовании препарата Эдарби Кло вероятность развития

аналогичных эффектов не может быть исключена.

Обследование пациентов с гипертензией с активированной РААС должно включать периодическое исследование почечной функции и уровней электролитов.

Чрезмерное снижение уровня артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическим нарушением мозгового кровообращения может вызвать развитие инфаркта миокарда или инсульта.

Трансплантация почки

Данные о применении препарата Эдарби Кло у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствуют.

Артериальная гипотензия на фоне нарушения водно-электролитного баланса

У пациентов со сниженным ОЦК и/или с гипонатриемией (в результате рвоты, диареи, приёма больших доз диуретиков или соблюдения диеты с ограничением приёма поваренной соли) может развиваться клинически значимая артериальная гипотензия после начала терапии препаратом Эдарби Кло. Гиповолемию и водно-электролитный баланс следует скорректировать перед началом лечения. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием к дальнейшему лечению, которое может быть продолжено после стабилизации АД.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, влияющими на РААС. В связи с этим препарат Эдарби Кло не рекомендуется назначать таким пациентам.

Стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении препарата Эдарби Кло пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией необходимо соблюдать осторожность.

Литий

Как и в случае других антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II), не рекомендуется одновременное применение препаратов лития и препарата Эдарби Кло (см. раздел 4.5).

Хлорталидон

Нарушение функции почек

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызывать азотемию у пациентов с нарушениями функции почек. У пациентов с нарушением функции почек следует с осторожностью применять препарат с учётом степени снижения клубочковой фильтрации. Как и другие тиазидоподобные диуретики, хлорталидон неэффективен при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печёночной энцефалопатии. Пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью или печёночной энцефалопатией применение препарата Эдарби Кло противопоказано. У пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени препарат следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса может вызвать печёночную кому.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Калий

При приёме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может возникать гипокалиемия. Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжёлых аритмий). У пациентов, принимающих сердечные гликозиды, гипокалиемия усиливает токсическое действие последних и может предрасполагать к сердечным аритмиям.

Следует регулярно контролировать содержание калия, особенно у пациентов пожилого возраста, у пациентов, принимающих сердечные гликозиды для лечения хронической сердечной недостаточности, у пациентов с несбалансированной диетой (пищей с низким содержанием калия) или у пациентов с жалобами на расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея). При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Натрий

Как и другие диуретические препараты, хлорталидон в редких случаях может вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжёлым осложнениям.

Кальций

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желёз. Следует прекратить приём препарата перед исследованием функции паращитовидных желёз.

Гипомагниемия

Было показано, что тиазиды усиливают выведение с мочой магния, что может вызвать развитие гипомагниемии.

Глюкоза

Может возникать нарушение толерантности к глюкозе. Следует проявлять осторожность в том случае, если препарат применяют у пациентов с известной предрасположенностью к сахарному диабету.

Гиперурикемия

У некоторых пациентов, получающих хлорталидон или другие тиазидные диуретики, может развиваться гиперурикемия или быть спровоцирована подагра с клинической симптоматикой. Препарат не следует назначать пациентам с подагрой с клинической симптоматикой.

Липиды

При длительном применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может повышаться концентрация общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидоподобные диуретики (включая хлорталидон), реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Описаны случаи развития реакций фоточувствительности при приёме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приёма препарата следует прекратить лечение. Если продолжение приёма препарата необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот/острая миопия/острая закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные, в том числе тиазидоподобные диуретики, могут

вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приёма препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить приём препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергические реакции на производные сульфонамида и пенициллины в анамнезе.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Азилсартана медоксомил + Хлорталидон

Литий

Было отмечено обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и проявление токсичности во время одновременного применения препаратов лития и диуретиков и препаратов лития с АРА II. Поэтому одновременное применение препарата Эдарби Кло в комбинации с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел 4.4). При необходимости применения соответствующей комбинированной терапии рекомендуется регулярный контроль концентрации лития в сыворотке крови.

Препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие вещества, способные повышать уровень калия

На основе опыта применения других лекарственных препаратов, оказывающих влияние на РААС, одновременное применение препарата Эдарби Кло с препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, или с другими лекарственными препаратами, способными повышать уровни калия (например, гепарин), может привести к повышению сывороточных уровней калия у пациентов с артериальной гипертензией.

Азилсартана медоксомил / хлорталидон

Согласно данным клинических исследований двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией лекарственным препаратом, воздействующим на РААС.

Фармакокинетика азилсартана медоксомила и хлорталидона при совместном применении не изменяется.

Исследования взаимодействия Эдарби Кло с другими лекарственными препаратами не проводились, однако такие исследования были проведены в отношении азилсартана медоксомила и хлорталидона.

Азилсартана медоксомил

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2)

У пожилых пациентов и пациентов со сниженным ОЦК (в частности получающих диуретики) или с нарушениями функции почек одновременное применение АРА II, в том числе азилсартана медоксомила и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, может привести к ухудшению функции почек вплоть до развития острой почечной недостаточности. Поэтому в начале лечения пациентам рекомендуются регулярный приём достаточного количества жидкости и контроль функции почек.

При одновременном применении АРА II и НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки) и неселективных НПВП возможно

ослабление антигипертензивного эффекта.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжёлой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II (включая азилсартана медоксомила) с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Дополнительная информация по взаимодействию азилсартана медоксомила

Не наблюдалось фармакокинетических взаимодействий при одновременном применении азилсартана медоксомила или азилсартана с амлодипином, антацидными препаратами (алюминия и магния гидроксид), хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибенкламидом, кетоконазолом, метформином и варфарином.

Хлорталидон

Препараты дигиталиса

Одновременное применение препаратов дигиталиса может усилить нежелательные реакции гипокалиемии.

Дополнительная информация по взаимодействию хлорталидона

Хлорталидон усиливает действие курареподобных миорелаксантов и гипотензивных средств (в том числе гуанетидина, метилдопы, бета-адреноблокаторов, вазодилатирующих средств, блокаторов «медленных» кальциевых каналов), ингибиторов моноаминоксидазы (МАО).

Одновременное применение хлорталидона с аллопуринолом может привести к увеличению частоты развития реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

Хлорталидон может увеличивать риск развития нежелательных реакций, обусловленных амантадином.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность хлорталидона, снижая моторику желудочно-кишечного тракта и эвакуацию содержимого желудка.

Гипокалиемическое действие хлорталидона усиливается при одновременном применении с кортикостероидами, адренкортикотропным гормоном, амфотерицином, бета-2-адреноблокаторами, карбеноксолоном. Пациентам во время комбинированной терапии следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Может потребоваться коррекция (снижение или увеличение) дозы гипогликемических средств для приёма внутрь и инсулина.

Фармакологические эффекты солей кальция и витамина Д могут увеличиваться до клинически значимого уровня при одновременном применении с хлорталидоном.

Одновременное применение с циклоспорином может увеличивать риск развития гиперурикемии и таких осложнений, как подагра.

Колестирамин нарушает всасывание хлорталидона. Возможно снижение фармакологического эффекта хлорталидона.

Одновременное применение хлорталидона с метотрексатом и циклофосфамидом может привести к потенцированию фармакологического эффекта противоопухолевых препаратов.

Диазоксид

Хлорталидон может усилить гипергликемический эффект диазоксида.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Эдарби Кло противопоказано при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение во время беременности

Как и при применении любого другого препарата, оказывающего влияние на РААС, могут возникать повреждения плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации черепа) во втором и третьем триместре беременности.

Если применение препарата произошло во втором и третьем триместре беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование черепа и выделительной функции почек плода.

У новорожденных, матери которых получали терапию азилсартаном медоксомилом, может развиваться артериальная гипотензия, почечная недостаточность, гиперкалиемия, в связи с чем новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Хлорталидон проникает через плацентарный барьер в пуповинную кровь и может вызвать желтуху плода или новорожденного, тромбоцитопению, а также другие нежелательные реакции, отмеченные у взрослых.

Сразу после подтверждения беременности следует прекратить приём препарата Эдарби Кло и, если это необходимо, перейти на применение препаратов с доказанной безопасностью применения во время беременности.

Грудное вскармливание

Отсутствуют сведения в отношении человека о способности азилсартана и/или его метаболитов проникать в грудное молоко. В исследованиях на животных выявлено, что азилсартан и его метаболит М-II выделяются в молоко лактирующих крыс.

Хлорталидон экскретируется в грудное молоко.

При необходимости применения препарата Эдарби Кло в период лактации необходимо прекратить грудное вскармливание либо прекратить приём препарата. Предпочтительно применение препаратов с доказанным профилем безопасности.

Фертильность

Данных о влиянии препарата Эдарби Кло на репродуктивную функцию у людей нет. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что азилсартана медоксомил не оказывал влияния на репродуктивные способности самцов или самок крыс.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенного внимания и быстроты реакции: риск развития головокружения и повышенной утомляемости.

4.8. Нежелательные реакции

Частота нежелательных реакций определялась в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (>1/1000, < 1/100); редко (> 1/10 000, < 1/1000); очень редко (< 1/10 000), включая отдельные сообщения; частота неизвестна (невозможно оценить частоту на основании доступных данных).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Азилсартана медоксомил + Хлорталидон	Азилсартана медоксомил	Хлорталидон
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Нечасто	–	–
	Тромбоцитопения	–	–	Редко
	Лейкопения	–	–	Редко
	Агранулоцитоз	–	–	Редко
	Эозинофилия	–	–	Редко

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Азилсартана медоксомил + Хлорталидон	Азилсартана медоксомил	Хлорталидон
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперурикемия	Часто	Нечасто	–
	Гиперлипидемия	–	–	Очень часто
	Гипокалиемия	Нечасто	–	Очень часто
	Повышение содержания калия	Нечасто	–	–
	Гипонатриемия	Нечасто	–	–
	Гипомагниемия	–	–	Часто
	Гиперкальциемия	–	–	Редко
	Глюкозурия	–	–	Редко
	Обострение течения подагры	Нечасто	–	–
	Декомпенсация имеющегося сахарного диабета	–	–	Редко
	Гипохлоремический алкалоз	–	–	Очень редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	Часто	–
	Постуральное головокружение	Часто	–	–
	Головная боль	–	Нечасто	Редко
	Обморок (синкопе)	Часто	–	–
	Парестезия	Нечасто	–	–
Нарушения со стороны органа зрения	Хориоидальный выпот	–	–	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сердца	Аритмия	–	–	Редко
Нарушения со стороны сосудов	Выраженное снижение АД	Часто	Нечасто	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Аллергический отёк лёгких	–	–	Редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Часто	Часто	–
	Тошнота	Часто	Нечасто	–
	Рвота	Нечасто	–	–
	Потеря аппетита	–	–	Часто
	Желудочно-кишечные расстройства	–	–	Часто

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Азилсартана медоксомил + Хлорталидон	Азилсартана медоксомил	Хлорталидон
	Запор	–	–	Редко
	Боль в животе	–	–	Редко
	Панкреатит	–	–	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Внутрипечёночный холестаза или желтуха	–	–	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	–
	Кожный зуд	Нечасто	Нечасто	–
	Крапивница	–	–	Часто
	Ангioneвротический отёк	Редко	Редко	–
	Фотосенсибилизация	–	–	Редко
	Кожный васкулит	–	–	Редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Мышечный спазм	Нечасто	Нечасто	–
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Аллергический интерстициальный нефрит	–	–	Редко
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышенная утомляемость	Часто	Нечасто	–
	Периферические отёки	Часто	Нечасто	–
	Снижение потенции	–	–	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности креатинфосфокиназы	–	Часто	–
	Повышение концентрации креатинина	Очень часто	Нечасто	–
	Повышение концентрации мочевины	Часто	–	–
	Повышение концентрации глюкозы	Нечасто	–	–

Описание отдельных нежелательных реакций

При одновременном применении азилсартана медоксомила с хлорталидоном частота нежелательных реакций – выраженное снижение АД и повышение концентрации

креатинина – увеличивается по частоте встречаемости: с нечасто до часто. Это связано с более эффективным снижением АД по сравнению с монотерапией азилсартана медоксомилом. Большинство этих эффектов были кратковременными или не прогрессирующими, пока пациенты продолжали терапию. После отмены препарата большинство случаев увеличения концентрации креатинина, наблюдавшихся во время лечения, были обратимыми.

Повышение концентрации мочевой кислоты при применении препарата Эдарби Кло обусловлено входящим в его состав хлорталидоном и зависит от дозы диуретика. Сообщения о развитии подагры были нечастыми даже при длительной терапии.

При одновременном применении азилсартана медоксомила с хлорталидоном частота возникновения нежелательной реакции, такой как гипокалиемия, снижается.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

0051, Ереван, пр. Комитаса 49/4

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Адрес в интернете: www.pharm.am

4.9. Передозировка

Азилсартана медоксомил (монотерапия)

Опыт применения азилсартана медоксомила у взрослых в дозах до 320 мг/сутки на протяжении 7 дней показывает, что препарат хорошо переносится.

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение.

Лечение: при выраженном снижении АД придать пациенту положение «лежа», ноги приподнять, проводить мероприятия по увеличению ОЦК; контролировать жизненные показатели; симптоматическая терапия.

Азилсартан не выводится из системного кровотока посредством диализа.

Хлорталидон (монотерапия)

Симптомы: тошнота, слабость, головокружение, нарушения водно-электролитного баланса.

Лечение: специфического антидота нет. При выраженном снижении АД промыть желудок, проводить мероприятия по нормализации водно-электролитного баланса (инфузионная терапия); симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик)

Код АТХ: C09DA09

Эдарби Кло – это комбинированный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II (азилсартана медоксомил) и тиазидоподобный диуретик (хлорталидон). Одновременное применение двух действующих веществ приводит к более

выраженному снижению АД по сравнению с приёмом каждого из них в монотерапии. При приёме препарата один раз в сутки достигается эффективное снижение АД в течение 24 часов.

Азилсартана медоксомил – одно из действующих веществ препарата Эдарби Кло – является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1). Ангиотензин II образуется из ангиотензина I в реакции, катализируемой ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ, кининаза II). Ангиотензин II является основным сосудосуживающим фактором РААС, его действие включает в себя сужение сосудов, стимуляцию синтеза и секреции альдостерона, усиление частоты сердечных сокращений (ЧСС) и реабсорбцию натрия почками.

Азилсартана медоксомил – это пролекарство для приёма внутрь. Азилсартана медоксомил быстро превращается в активную молекулу азилсартана, которая избирательно препятствует развитию эффектов ангиотензина II путем блокирования его связывания с рецепторами AT1 в различных тканях, например, в гладких мышцах сосудов и надпочечниках. Поэтому его действие не связано с путём биосинтеза ангиотензина II.

Рецептор AT2 также находится во многих тканях, но его роль в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы до конца не изучена. Аффинность азилсартана к рецептору AT1 в 10 000 раз выше, чем к рецептору AT2.

Угнетение активности РААС посредством ингибиторов АПФ, подавляющих образование ангиотензина II из ангиотензина I, широко применяется при лечении артериальной гипертензии. Ингибиторы АПФ подавляют также распад брадикинина, который катализируется АПФ. Поскольку азилсартан не подавляет АПФ (кининазу II), он не должен влиять на активность брадикинина. Азилсартан не связывается с другими рецепторами или ионными каналами, играющими важную роль в регуляции сердечно-сосудистой системы, и не блокирует их.

Азилсартан дозозависимо подавляет сосудосуживающие эффекты инфузии ангиотензина II. Однократный приём азилсартана в дозе, эквивалентной 32 мг азилсартана медоксомила, подавлял максимальное сосудосуживающее действие ангиотензина II примерно на 90 % в момент наибольшей концентрации, и примерно на 60 % через 24 ч после приёма. У здоровых добровольцев концентрации ангиотензина I и ангиотензина II и активность ренина в плазме крови возрастали, а концентрация альдостерона снижалась после однократного приёма внутрь и после повторных доз азилсартана медоксомила; клинически значимого влияния на содержание калия или натрия в сыворотке крови не обнаружено. В целом фармакодинамические свойства азилсартана медоксомила согласуются с блокированием рецептора AT1.

Антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила развивается в течение первых 2 недель применения с достижением максимального терапевтического эффекта через 4 недели. Снижение АД после приёма внутрь однократной дозы обычно достигается в течение нескольких часов и сохраняется в течение 24 часов.

Хлорталидон – тиазидоподобный диуретик – подавляет активную реабсорбцию ионов натрия в почечных канальцах (начальная часть дистального извитого канальца нефрона), увеличивая выведение ионов натрия и хлора и усиливая диурез. Кроме того, хлорталидон увеличивает выведение ионов калия, магния и бикарбоната, задерживает ионы кальция и мочевую кислоту. Антигипертензивное действие хлорталидона связано с выведением жидкости и натрия из организма.

Диуретический эффект развивается через 2-3 ч после приёма хлорталидона внутрь и сохраняется в течение 2-3 суток.

Антигипертензивный эффект хлорталидона развивается постепенно с достижением максимального терапевтического эффекта через 2-4 недели после начала терапии.

В проведённых клинических исследованиях комбинация азилсартана медоксомила/хлорталидон была эффективнее, чем сочетание азилсартана медоксомила с гидрохлортиазидом или комбинация олмесартана медоксомила/гидрохлортиазид,

несмотря на то, что более высокой доле участников исследования в группе сравнения требовалось увеличение дозы вследствие недостаточного контроля АД.

В ходе двойного слепого исследования с плановым повышением дозы продолжительностью 12 недель комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон в дозе 40 мг/25 мг статистически значимо превосходила комбинацию олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид 40 мг/25 мг в снижении систолического АД при умеренной и тяжёлой степени артериальной гипертензии. Сходные результаты были получены во всех подгруппах пациентов, независимо от возраста, пола или расовой принадлежности. Комбинация азилсартана медоксомил/хлорталидон снижала АД эффективнее, чем комбинация олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид в каждый час 24-часового интервала между дозами препаратов, согласно данным СМАД (суточное мониторирование АД).

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

Азилсартана медоксомил

После приёма внутрь азилсартана медоксомил быстро превращается в активную форму – азилсартан.

Максимальная концентрация (C_{max}) азилсартана в плазме крови в среднем достигается в течение 3 ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) азилсартана составляет около 12 ч.

Фармакокинетические параметры (время достижения максимальной концентрации (T_{max}), C_{max} , значение AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время»)) азилсартана сходны как при его совместном приёме с хлорталидоном, так и без него.

Хлорталидон

После приёма препарата внутрь хлорталидон всасывается из желудочно-кишечного тракта на 60 %. C_{max} хлорталидона в плазме крови в среднем достигается в течение 12 ч. $T_{1/2}$ хлорталидона составляет около 45 ч.

Значение AUC хлорталидона сходно как при его совместном приёме с азилсартана медоксомилом, так и без него. Однако C_{max} на 45-47 % выше при его совместном приёме с азилсартана медоксомилом в составе препарата Эдарби Кло.

Приём пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность препарата Эдарби Кло.

Распределение

Азилсартана медоксомил

Объём распределения азилсартана составляет около 16 л. Азилсартан связывается с белками плазмы крови (более 99 %), преимущественно с сывороточным альбумином.

Хлорталидон

В цельной крови хлорталидон связан главным образом с карбоангидразой эритроцитов. В плазме крови примерно 75 % хлорталидона связано с белками плазмы крови, причем на 58 % – с альбумином.

Метаболизм

Азилсартана медоксомил

Азилсартан метаболизируется до двух первичных метаболитов преимущественно в печени. Основной метаболит в плазме крови формируется О-деалкилированием и обозначается как метаболит М-II, второстепенный метаболит образуется декарбоксилированием и обозначается как метаболит М-I. Значения AUC для этих метаболитов у человека составляют соответственно 50 % и менее 1 % по сравнению с азилсартаном. Основным ферментом, обеспечивающим метаболизм азилсартана, является изофермент CYP2C9.

Хлорталидон

Хлорталидон в основном выводится в неизменённом виде. Данных о сравнительных количествах хлорталидона, выводимого в неизменённом виде и в виде метаболитов, нет.

Выведение

Азилсартана медоксомил

Азилсартан и его метаболиты выводятся из организма как через кишечник, так и почками. Исследования показали, что после приёма внутрь азилсартана медоксомила около 55 % (преимущественно в виде метаболита М-I) обнаруживается в кале и около 42 % (15 % – в виде азилсартана, 19 % – в виде метаболита М-II) – в моче.

Хлорталидон

Хлорталидон в основном выводится почками в неизменённом виде. $T_{1/2}$ хлорталидона составляет 40-50 ч.

Фармакокинетика в особых группах

Пациенты пожилого возраста

Азилсартана медоксомил

Фармакокинетика азилсартана у молодых (18-45 лет) и пожилых (65-85 лет) пациентов значительно не отличается.

Хлорталидон

Хлорталидон у пожилых пациентов выводится медленнее, чем у молодых, что, предположительно, связано с возрастными изменениями функции почек и приводит к увеличению $T_{1/2}$. Снижение элиминации не является клинически значимым.

Почечная недостаточность

Азилсартана медоксомил

У пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой степенью почечной недостаточности AUC была увеличена на +30 %, +25 % и +95 % соответственно. Увеличения (+5 %) AUC у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не наблюдалось. Клинические данные о фармакокинетике у пациентов с тяжёлой степенью или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствуют. Азилсартан не выводится из системного кровотока посредством гемодиализа.

Хлорталидон

Возможна кумуляция хлорталидона.

Печёночная недостаточность

Азилсартана медоксомил

Применение азилсартана медоксомила более 5 дней у пациентов с лёгкой (менее 5 баллов по шкале Чайлд-Пью) или средней (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степенью тяжести печёночной недостаточности ведет к небольшому увеличению AUC (в 1,3-1,6 раза соответственно). Фармакокинетика азилсартана у пациентов с тяжёлой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степенью печёночной недостаточности не изучалась.

Хлорталидон

Данных по фармакокинетике нет.

Половая принадлежность

Азилсартана медоксомил

Фармакокинетика азилсартана у мужчин и женщин значительно не отличается. Коррекции дозы в зависимости от пола не требуется.

Хлорталидон

Данных по фармакокинетике нет.

Расовая принадлежность

Азилсартана медоксомил

Фармакокинетика азилсартана в зависимости от расовой принадлежности пациентов значительно не отличается. Коррекции дозы в зависимости от расовой принадлежности не требуется.

Хлорталидон

Данных по фармакокинетике нет.

5.3. Данные доклинической безопасности

Азилсартана медоксомил/хлорталидон

Исследования мутагенности, канцерогенности и репродуктивной функции с комбинацией азилсартана медоксомила и хлорталидона не проводились.

Снижение уровней калия плазмы и минерализации кортикомедуллярного слоя почек, свойственное лечению хлорталидоном, после применения комбинации хлорталидона, азилсартана медоксомила и М-II не наблюдалось. Признаков неожиданной или уникальной токсичности, ассоциировавшейся с применением этой комбинации, отмечено не было.

В исследовании эмбриофетального развития крыс не было обнаружено признаков тератогенности или повышения частоты случаев фетальной смертности в помётах самок, получавших одновременно азилсартана медоксомил, М-II и хлорталидон в период органогенеза в токсичных для материнского организма дозах.

Азилсартана медоксомил

В доклинических исследованиях безопасности проводилось изучение токсичности многократных доз, репродуктивной токсичности, мутагенности и канцерогенности азилсартана медоксомила и М-II, основного метаболита у человека. В исследованиях токсичности при многократном введении у животных с нормальным уровнем артериального давления дозы, вызывавшие формирование показателей экспозиции, сопоставимых с таковыми при использовании препарата в клиническом терапевтическом диапазоне, вызывали снижение параметров эритроцитов, изменения в почках и изменения почечной гемодинамики, а также повышение уровня калия сыворотки. Эти эффекты, развитие которых предотвращалось пероральным введением солевого раствора, не имеют клинической значимости при лечении гипертензии.

У крыс и собак наблюдалось повышение активности ренина плазмы и гипертрофия/гиперплазия юкстагломерулярных клеток почек. Эти изменения, также являющиеся эффектами класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и других блокаторов рецептора ангиотензина II, не имеют клинической значимости.

Азилсартан и М-II проникали через плаценту, обнаруживались в эмбрионах беременных крыс и выделялись в молоко у крыс. В исследованиях репродуктивной токсичности и токсичности периода внутриутробного развития не было обнаружено влияний на репродуктивные способности самцов или самок, а также не было обнаружено свидетельств развития тератогенного эффекта у крыс и кроликов. Однако в исследованиях перинатального и постнатального развития у животных, в которых введение препарата беременным самкам продолжалось и в период грудного вскармливания, был обнаружен некоторый опасный потенциал в отношении постнатального развития новорождённых, а именно, снижение массы тела, лёгкая задержка физического развития (замедленное прорезывание резцов, отлипание ушной раковины, открытие глаз), а также более высокая смертность. Использование азилсартана и М-II не вызывало появления признаков мутагенности или соответствующей кластогенной активности в исследованиях, проводившихся в условиях *in vitro* или *in vivo*, а также признаков канцерогенности, у крыс и мышей.

Хлорталидон

Литературные сообщения указывают на то, что лечение хлорталидоном не вызывает развития признаков репродуктивной токсичности у самок, а также не является причиной эмбриофетальной смертности или тератогенности у беременных мышей, крыс, хомяков или кроликов. Было продемонстрировано, что хлорталидон является безопасным и эффективным средством профилактического лечения токсемии у женщин со сроком беременности не менее 30 недель и у женщин с высоким риском развития этого патологического состояния.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол
Целлюлоза микрокристаллическая
Фумаровая кислота
Натрия гидроксид
Гипролоза
Кросповидон
Магния стеарат
Плёночная оболочка
Гипромеллоза 2910
Тальк
Титана диоксид
Краситель железа оксид красный
Макрогол 8000
Чернила серые F1 очищенные для маркировки следовые количества¹.

¹Чернила серые F1 очищенные для маркировки содержат: шеллак, краситель железа оксид чёрный, бутиловый спирт, этанол.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 14 таблеток в АЛ блистер со встроенным в ПЭ слой влагопоглотителем. По 1, 2, 4 или 7 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

По 14 таблеток в АЛ. По 1, 2, 4 или 7 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Нижфарм», Россия
603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7
Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28
e-mail: med@stada.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Нижфарм», Россия
603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88; факс: (831) 430-72-28
E-mail: med@stada.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА