

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эдарби, 40 мг и 80 мг, таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

#### 2.1 Общее описание

Азилсартан медоксомил

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - азилсартан медоксомил калий 42,68 мг и 85,36 мг (эквивалентно азилсартану медоксомилу свободной кислоты 40 мг и 80 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

*Таблетки 40 мг*

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью от белого до почти белого цвета с выдавленной надписью «ASL» на одной стороне и цифрой «40» на другой стороне.

*Таблетки 80 мг*

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью от белого до почти белого цвета с выдавленной надписью «ASL» на одной стороне и цифрой «80» на другой стороне.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1 Показания к применению

– лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг один раз в день. Доза может быть увеличена до максимальной дозы 80 мг один раз в день у пациентов, АД которых при более низких дозах должным образом не контролируется.

Выраженный эффект отмечается через 2 недели после начала терапии и достигает максимума к 4 неделе.

Если адекватного контроля артериального давления не удаётся достичь только с помощью препарата Эдарби, эффект можно усилить, воспользовавшись дополнительными антигипертензивными лекарственными средствами, в том числе диуретиками (например, хлорталидон и гидрохлортиазид) и блокаторами кальциевых каналов (см. раздел 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

##### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)*

Как правило, корректировка начальной дозы препарата Эдарби у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2), однако для пациентов старческого возраста (75 лет и старше) с риском возникновения артериальной гипотензии следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 20 мг в качестве начальной дозы.

#### *Почечная недостаточность*

Препарат Эдарби следует назначать с осторожностью пациентам с артериальной гипертензией и с серьёзным нарушением почечной функции и терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку клинический опыт лечения таких пациентов препаратом Эдарби отсутствует (см. раздел 4.4 и 5.2).

Гемодиализ не удаляет азилсартан из системного кровотока.

Корректировка доз не требуется у пациентов с лёгкой или умеренной почечной недостаточностью.

#### *Печёночная недостаточность*

Клинический опыт применения препарата Эдарби у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью отсутствует, поэтому назначать его пациентам этой группы не рекомендуется (см. раздел 4.4 и 5.2).

Поскольку опыт лечения пациентов с лёгкой или умеренной печёночной недостаточностью ограничен, рекомендуется начинать лечение с дозировки 20 мг, а также строго следить за состоянием пациента (см. раздел 5.2).

#### *Снижение объёма циркулирующей крови*

Препарат Эдарби следует назначать пациентам с потенциальным снижением объёма циркулирующей крови или солевым истощением (например, пациентам с рвотой, диареей, или принимающим высокие дозы диуретиков) только в условиях строгого медицинского контроля. Также, рекомендуется начинать лечение с дозировки 20 мг (см. раздел 4.4).

#### *Чернокожие пациенты*

Несмотря на то, что у чернокожих пациентов, по сравнению с нечернокожими, наблюдалось менее выраженное снижение артериального давления, корректировка доз не требуется (см. раздел 5.1). В целом, этот феномен наблюдается и в случае других антагонистов рецепторов ангиотензина II (АТ<sub>1</sub>) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Таким образом, может потребоваться повышение дозы препарата Эдарби и приём дополнительных лекарственных средств с целью более эффективного контроля артериального давления при лечении чернокожих пациентов.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность применения препарата Эдарби у детей и подростков в возрасте от 0 до <18 лет на настоящий момент не установлены.

Данные отсутствуют.

#### **Способ применения**

Препарат Эдарби предназначен для приёма внутрь, вне зависимости от приёма пищи (см. раздел 5.2).

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- совместное применение Эдарби с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- нарушение функции печени тяжелой степени
- период беременности и кормление грудью
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### *Активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система*

У пациентов, сосудистый тонус и функция почек которых зависят преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции почек или стенозом почечной артерии), лечение ингибиторами АКФ и антагонистами ангиотензина II было связано с острой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией или, редко с острой почечной недостаточностью. Вероятность подобных эффектов не может быть исключена у Эдарби.

Следует соблюдать осторожность у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, застойной сердечной недостаточностью *или стенозом почечной артерии*, так как нет опыта использования Эдарби у этих пациентов.

Чрезмерное снижение АД у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическим цереброваскулярным заболеванием может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

##### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Двойная блокада РААС блокаторами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АКФ, или алискиреном связана с повышением риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменением функции почек (в том числе, острая почечная недостаточность) по сравнению с монотерапией. Необходимо внимательно контролировать АД, функцию почек и уровень электролитов у пациентов, принимающих Эдарби и другие лекарственные средства, влияющие на РААС.

##### *Нарушение функции почек*

Следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и терминальной стадией болезни почек, так как опыта использования Эдарби у таких пациентов нет.

Гемодиализ не удаляет азилсартан из кровообращения.

Коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести не требуется.

##### *Трансплантация почки*

В настоящее время нет опыта использования Эдарби у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки.

##### *Нарушение функции печени*

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью Эдарби не изучался, и поэтому использовать его в этой группе пациентов не рекомендуется.

Так как опыт использования Эдарби у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени ограничен, рекомендуется тщательное наблюдение за такими пациентами.

##### *Гипотензия у пациентов с водным или солевым истощением*

У пациентов с выраженным снижением объема циркулирующей крови и/или солевым истощением (например, у пациентов с рвотой, диареей или принимающих высокие дозы мочегонных средств) после начала лечения Эдарби может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия. Гиповолемию следует откорректировать до приема Эдарби, либо лечение следует начинать под тщательным медицинским наблюдением. Также следует рассмотреть возможность назначения начальной дозы 20 мг.

##### *Первичный гиперальдостеронизм*

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, использование Эдарби у этих пациентов не рекомендуется.

### *Гиперкалиемия*

На основе опыта использования других лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, одновременное применение Эдарби с калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими добавками, заменителями соли, содержащими калий или другими лекарственными препаратами, которые способны повысить уровень калия (например, гепарин), может привести к увеличению калия в крови пациентов с АГ.

У лиц пожилого возраста, у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов с сахарным диабетом и/или у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями повышается риск гиперкалиемии, которая может быть фатальной. По мере необходимости следует контролировать уровень калия.

### *Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

Рекомендуются особые меры предосторожности у пациентов со стенозом аортального или митрального клапанов, а также с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией (ГОКМ).

### *Сердечная недостаточность*

Следует соблюдать осторожность у гипертензивных пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как нет опыта использования Эдарби у таких пациентов.

### *Влияние на сердечную реполяризацию*

При приеме Эдарби в дозе до 320 мг в сутки каких-либо признаков удлинения интервалов QT/QTc не было.

### *Эдарби содержит натрий*

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, поэтому может считаться практически «без натрия».

## **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

*Не рекомендуется одновременное использование*

### Литий

При одновременном применении лития и ингибиторов АКФ зарегистрировано обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и обратимое увеличение выраженности проявлений токсичности. Аналогичный эффект может возникнуть и с антагонистами рецепторов ангиотензина II. В связи с отсутствием опыта одновременного применения азилсартан медоксомила и лития, это сочетание не рекомендуется. Если это сочетание оказалось необходимым, то рекомендуется тщательный мониторинг уровня сывороточного лития.

*Требуется осторожность при одновременном применении*

### Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту >3 г в сутки и неселективные НПВП

При одновременном приеме антагонистов рецепторов ангиотензина II с НПВП может произойти снижение антигипертензивного эффекта. Кроме того, одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВП может привести к повышенному риску ухудшения функции почек и повышению калия в сыворотке крови. Поэтому в начале лечения рекомендуется адекватная гидратация и мониторинг почечных функций.

### Калийсберегающие мочегонные, препараты калия, заменители соли, содержащие калий, и другие вещества, которые могут повысить концентрации калия

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий или других лекарственных препаратов

(например, гепарина) может привести к повышению концентрации калия. По мере необходимости следует проводить мониторинг калия в сыворотке крови.

#### *Дополнительная информация*

Каких-либо клинически значимых взаимодействий азилсартан медоксомила или азилсартана с амлодипином, антацидами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибенкламидом, кетоконазолом, метформином и варфарином зарегистрировано не было.

Азилсартан медоксомил быстро гидролизуется до активного азилсартана эстеразами в желудочно-кишечном тракте и/или при всасывании препарата. Исследования *in vitro* показали, что взаимодействия на основе ингибирования эстераз маловероятны.

### **4.6 Фертильность, беременность и лактация.**

#### *Беременность*

Не рекомендуется принимать антагонисты рецепторов ангиотензина II в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4).
--

Противопоказано принимать антагонисты рецепторов ангиотензина II в течение второго и третьего триместра беременности (см. раздел 4.3 и 4.4).
--

Клинические данные применения азилсартан медоксомила беременными женщинами отсутствуют. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Имеющиеся эпидемиологические данные, касающиеся тератогенного риска в результате применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в течение первого триместра беременности, не позволяют вынести окончательное суждение, однако, небольшого увеличения риска нельзя исключать. Несмотря на то, что контролируемые эпидемиологические данные по поводу риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют, подобная опасность может существовать и в случае этого класса лекарственных средств. За исключением случаев, когда продолжение терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II считается необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны переключиться на альтернативный антигипертензивный препарат с установленным профилем безопасности для беременных. Сразу после подтверждения беременности следует прекратить приём антагонистов рецепторов ангиотензина II и, если это необходимо, начать курс лечения альтернативным препаратом.

Достоверно известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II в течение второго и третьего триместра беременности у человека приводит к фетотоксичности (нарушение почечной функции, развитие маловодия, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если в течение второго или третьего триместра беременности был случай приёма антагониста рецепторов ангиотензина II, рекомендуется провести ультразвуковой контроль состояния черепа и функции почек у плода.

Необходим строгий контроль на предмет выявления артериальной гипотензии у младенцев, если их матери принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II (см. раздел 4.3 и 4.4).

#### *Кормление грудью*

Клинический опыт применения азилсартан медоксомила в период кормления грудью отсутствует, поэтому назначать его не рекомендуется. Предпочтительно выбрать альтернативный препарат с лучшим установленным профилем безопасности для кормящих матерей, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

#### *Фертильность*

Данные по поводу влияния азилсартан медоксомила на фертильность человека отсутствуют. В доклинических исследованиях было показано, что азилсартан не оказывает влияния на фертильность женских особей крыс (см. раздел 5.3).

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

На основе фармакодинамических свойств ожидается, что азилсартан медоксомил имеет незначительное влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. Тем не менее, при приеме любых антигипертензивных препаратов следует учитывать, что иногда может наступить головокружение или чувство усталости.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

##### Обзор профиля безопасности

Безопасность препарата Эдарби в дозировке 20, 40 или 80 мг оценивали в клинических исследованиях продолжительностью до 56 недель. В этих клинических исследованиях наблюдаемые побочные явления, в основном, носили лёгкий или умеренный характер, а их общая частота была примерно одинакова в группе исследуемого препарата и группе плацебо. Наиболее частым побочным явлением было головокружение. Частота побочных явлений при этом лечении не зависела от пола, возраста или расы. Частота развития побочных явлений, согласно одному плацебоконтролируемому исследованию, в группе Эдарби 20 мг была такая же, как и в группах Эдарби 40 и 80 мг.

##### Таблица побочных явлений

Объединённые данные (для дозировок 40 и 80 мг) побочных явлений приведены в таблице и упорядочены по классам систем органов и предпочтительным терминам. Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных))*)

Внутри каждой группы частоты встречаемости реакции перечислены в порядке снижения серьёзности.

<b>Класс системы органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Побочное явление</b>
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Нечасто	Диарея Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Нечасто Редко	Сыпь, зуд ангиоэдема
Нарушения костно-мышечной системы и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные спазмы
Нарушения общего характера и реакции в месте введения	Нечасто	Утомляемость Периферический отёк
Отклонение лабораторных показателей	Часто	Увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови

	Нечасто	Увеличение уровня креатинина в крови Увеличение уровня мочевой кислоты в крови / гиперурикемия
--	---------	--

#### Описание отдельных побочных явлений

Когда препарат Эдарби принимали вместе с хлорталидоном, частота случаев увеличения уровня креатинина в крови и развития гипотензии возрастала с «иногда» до «часто».

Когда препарат Эдарби принимали вместе с амлодипином, частота случаев развития периферического отёка возрастала с «иногда» до «часто», но была ниже, чем в случае приема одного амлодипина.

#### *Отклонения лабораторных показателей*

##### *Уровень креатинина в сыворотке крови*

Частота случаев повышения уровня креатинина в сыворотке крови в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях при монотерапии была такой же в группе препарата Эдарби, как и в группе плацебо. Совместное применение препарата Эдарби и диуретиков, таких как, например, хлорталидон, приводило к увеличению случаев повышения уровня креатинина; это наблюдение согласуется с результатами исследований других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Повышения уровня креатинина в сыворотке крови в случае применения препарата Эдарби вместе с диуретиками были связаны с более сильным снижением артериального давления, по сравнению с отдельно взятым лекарственным препаратом. Во многих случаях повышения были временными или непрогрессирующими, несмотря на то, что пациенты продолжали терапию. После прекращения терапии большинство случаев повышения, не проходивших в ходе лечения, были обратимыми. Уровень креатинина в сыворотке крови у большинства пациентов возвращался к значениям, зафиксированным на этапе включения или значениям, находящимся близко к таким значениям.

##### *Мочевая кислота*

Небольшие средние повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови наблюдались в группе препарата Эдарби (10,8 мкмоль/л), по сравнению с группой плацебо (4,3 мкмоль/л).

##### *Гемоглобин и гематокрит*

Небольшое снижение уровня гемоглобина и гематокрита (в среднем снижались приблизительно на 3 г/л и 1 процент от объёма, соответственно) наблюдалось в плацебоконтролируемых исследованиях при монотерапии. Этот эффект также наблюдается в случае других ингибиторов РААС.

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации Эдарби с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» Эдарби. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях Эдарби через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

#### 4.9 Передозировка

У пациентов, принимавших 320 мг Эдарби в сутки в течение 7 дней, признаков передозировки не отмечалось.

*Симптомы:* артериальная гипотензия и головокружение.

*Лечение:* если возникла артериальная гипотензия, то следует начать симптоматическую терапию и проводить мониторинг жизненно важных функций. Гемодиализ не эффективен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамические характеристики

Фармакотерапевтическая группа: Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты ангиотензина II. Азилсартан медоксомил.

АТХ код: С09СА09.

*Механизм действия*

Азилсартан медоксомил – это активное пролекарство для приёма внутрь, которое быстро преобразуется в активное вещество азилсартан. Азилсартан является селективным антагонистом эффектов ангиотензина II, он блокирует связывание гормона с АТ<sub>1</sub> рецепторами в различных тканях (см. раздел 5.2). Ангиотензин II – это основной прессорный агент РААС, его эффекты включают вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза и высвобождения альдостерона, сердечную стимуляцию и почечную реабсорбцию натрия.

Блокада АТ<sub>1</sub> рецепторов угнетает отрицательную обратную связь ангиотензина II на секрецию ренина, однако, результирующее повышение активности ренина плазмы и увеличение уровня циркулирующего ангиотензина II не преодолевают антигипертензивный эффект азилсартана.

Эссенциальная гипертензия

Была проведена оценка в семи двойных слепых контролируемых исследованиях с участием, в общей сложности, 5941 пациента (3672 принимали Эдарби, 801 принимали плацебо, 1468 принимали активный препарат сравнения). 51% были мужчинами, 26 % пациентов были в возрасте 65 лет или старше (5 %  $\geq$  75 лет); 67 % были белыми, 19 % были чёрными.

Препарат Эдарби сравнивали с плацебо и с активными препаратами сравнения в двух 6-недельных рандомизированных двойных слепых исследованиях. Уровни снижения артериального давления в обоих исследованиях, по сравнению с плацебо, были получены, исходя из средних 24-часовых показаний артериального давления, измеренных с помощью системы амбулаторного мониторинга артериального давления (АМАД) и клиническими методами, и приведены далее в таблице. Стоит отметить, что препарат Эдарби 80 мг способствовал значительно более выраженному снижению систолического артериального давления (САД), чем максимально допустимые дозировки олесартана медоксомила и валсартана.

	Плацебо	Эдарби 20 мг	Эдарби 40 мг#	Эдарби 80 мг#	ОЛМ-М 40 мг#	Валсартан 320 мг#
<b>Основной критерий оценки:</b> Среднее САД за 24 часа: МНК среднее изменение от исходного уровня (ИУ) до 6 недели (мм. рт. ст.)						
<b>Исследование 1</b>						
Изменение от ИУ	-1,4	-12,2*	-13,5*	-14,6*§	-12,6	-
<b>Исследование 2</b>						
Изменение от ИУ	-0,3	-	-13,4*	-14,5*§	-12,0	-10,2

**Основной дополнительный критерий оценки:****Клиническое САД: МНК среднее изменение от исходного уровня (ИУ) до 6 недели (мм. рт. ст.) (МЗПЗП)****Исследование 1**

<b>Изменение ИУ</b>	<b>от</b>	-2,1	-14,3*	-14,5*	-17,6*	-14,9	-
---------------------	-----------	------	--------	--------	--------	-------	---

**Исследование 2**

<b>Изменение ИУ</b>	<b>от</b>	-1,8	-	-16,4*§	-16,7*§	-13,2	-11,3
---------------------	-----------	------	---	---------	---------	-------	-------

ОЛМ-М = олмесартан медоксомил, МНК = метод наименьших квадратов, МЗПЗП = метод замены пропущенных значений предшествующими.

\* Значительная разница по сравнению с плацебо при уровне 0,05 в рамках поэтапного анализа.

§ Значительная разница по сравнению с препаратом(-ами) сравнения при уровне 0,05 в рамках поэтапного анализа.

# Максимальная доза, достигнутая в исследовании 2. Дозы были принудительно увеличены на 2 неделе с 20 до 40 мг и с 40 до 80 мг для препарата Эдарби, и с 20 до 40 мг и со 160 до 320 мг, соответственно, для олмесартана медоксомила и валсартана.

В этих двух клинических исследованиях наиболее значимыми и частыми побочными явлениями были: головокружение, головная боль и дислипидемия. В случае Эдарби, олмесартана медоксомила и валсартана, головокружение наблюдалось с частотой 3,0 %, 3,3 % и 1,8 %, головная боль с частотой 4,8 %, 5,5 % и 7,6 %, дислипидемия с частотой 3,5 %, 2,4 % и 1,1 %, соответственно.

В исследованиях с применением активного препарата сравнения (валсартана или рамиприла) эффект снижения давления препарата Эдарби был устойчивым в течение долгосрочного терапевтического периода. В группе Эдарби частота развития кашля (1,2 %) была ниже, по сравнению с группой рамиприла (8,2 %).

Антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила появлялся в течение первых 2 недель применения, достигая максимума к 4 неделе. Эффект снижения давления поддерживался в течение 24 часов. Плацебо-скорректированные коэффициенты макс/мин значений для САД и ДАД составляли приблизительно 80 % или больше.

При прекращении приёма препарата Эдарби после 6 месяцев лечения рикошетная гипертензия не наблюдалась.

Между молодыми и пожилыми пациентами не наблюдалось существенных отличий профиля безопасности и эффективности, однако, нельзя исключать повышенной чувствительности некоторых пожилых пациентов к эффектам снижения давления препарата (см. раздел 4.2). Как и в случае других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антигипертензивный эффект был ниже у чернокожих пациентов (что обычно для популяции с низким уровнем ренина).

Совместное применение препарата Эдарби 40 или 80 мг и блокатора кальциевых каналов (амлодипина) или тиазидного диуретика (хлорталидона) приводило к дополнительному снижению артериального давления, по сравнению с другим отдельно взятым антигипертензивным средством. Дозозависимые побочные явления, включая головокружение, гипотензию и повышение уровня креатинина, были более частыми при применении Эдарби в комбинации с диуретиком, чем при применении одного Эдарби, в то время как гипокалиемия встречалась реже, по сравнению с применением одного диуретика.

На настоящий момент благоприятные эффекты препарата Эдарби на общий уровень смертности, смертности от сердечнососудистых заболеваний и поражения отдельных органов-мишеней не установлены.

### Эффекты на сердечную реполяризацию

Основательное QT/QTc исследование с участием здоровых пациентов было проведено для оценки способности азилсартан медоксомила пролонгировать QT/QTc интервал. В дозах до 320 мг азилсартан медоксомил не проявлял этой способности.

#### *Дополнительная информация*

В ходе двух больших рандомизированных контролируемых исследований (ONTARGET (продолжающееся исследование глобальных конечных точек при монотерапии телмисартаном и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Нефропатия при сахарном диабете у ветеранов)) исследовалось использование комбинации ингибитора АКФ и антагониста рецепторов ангиотензина II.

ONTARGET – это исследование на пациентах с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, или сахарным диабетом 2 типа с сопутствующим подтвержденным повреждением органов-мишеней. VA NEPHRON-D – это исследование на пациентах с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значительного положительного эффекта на почечную и/или сердечно-сосудистую функцию или показатели смертности, в то же время наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии в сравнении с монотерапией. С учетом их похожих фармакодинамических показателей, результаты этих исследований также значимы для других ингибиторов АКФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Таким образом, не рекомендуется одновременно использовать ингибиторы АКФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Исследование алискирена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с использованием сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек в качестве конечных точек) – это исследование было запланировано с целью проверить пользу от добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АКФ или антагонистом рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистым заболеванием, или и тем, и другим. Исследование было досрочно прекращено по причине повышенного риска нежелательных исходов. Число случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний или инсульта было выше в группе алискирена, чем в группе плацебо, а также исследуемые нежелательные явления (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция) более часто регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

#### *Дети*

Европейское Агентство по лекарственным средствам разрешило отсрочить подачу результатов исследований применения препарата Эдарби у одной или более подгрупп детей с гипертензией (для информации о применении препарата у детских пациентов см. раздел 4.2).

### **5.2 Фармакокинетические свойства**

После перорального приема азилсартан медоксомил быстро гидролизует до активного азилсартана в желудочно-кишечном тракте и/или во время всасывания. Исследования *in vitro* показали, что карбоксиметиленбутенолидаза участвует в гидролизе в кишечнике и печени. Кроме того, эстеразы плазмы участвуют в гидролизе азилсартан медоксомила в азилсартан.

#### *Абсорбция*

Предполагаемая абсолютная биодоступность азилсартан медоксомила на основе концентраций азилсартана в плазме составляет около 60 %. После перорального приема азилсартан медоксомила пиковые концентрации ( $C_{max}$ ) азилсартана в плазме достигаются в течение 1,5-3 часов. Прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана (см. раздел 4.2).

### *Распределение*

Объем распределения азилсартана составляет около 16 литров. Азилсартан почти полностью связывается с белками плазмы (> 99 %), в основном с сывороточным альбумином. При концентрациях азилсартана в плазме, значительно превышающих диапазон, достигаемый при рекомендованных дозах, наблюдается устойчивое связывание с белками.

### *Биотрансформация*

Азилсартан метаболизируется до двух основных метаболитов. Главный метаболит в плазме образуется путем О-дезалкилирования и называется метаболитом М-II, другой метаболит М-I образуется в меньшей концентрации путем декарбокислирования. Системное действие обоих метаболитов в организме человека составляет примерно 50 % и менее 1 % соответственно. М-I и М-II не участвуют в фармакологической активности Эдарби. Основным ферментом, отвечающим за метаболизм азилсартана, является СYP2C9.

### *Элиминация*

После приема внутрь дозы <sup>14</sup>C-меченого азилсартан медоксомила, около 55 % радиоактивности проявляется в кале и около 42 % – в моче, 15 % этой дозы экскретируется с мочой в виде азилсартана. Период полувыведения азилсартана составляет приблизительно 11 часов, почечный клиренс составляет примерно 2,3 мл/мин. Постоянная концентрация азилсартана достигается в течение 5 дней и при повторных приемах один раз в сутки кумуляции в плазме не происходит.

### *Линейность/нелинейность доз*

Пропорциональность дозы в экспозиции установлена для азилсартана в дозе азилсартан медоксомила от 20 мг до 320 мг после однократного или многократного приема.

### *Особые группы пациентов*

#### *Дети*

Фармакокинетика азилсартана не изучалась у детей младше 18 лет.

#### *Пожилые пациенты*

Фармакокинетика азилсартана у молодых (возраст 18-45 лет) и пожилых (возраст 65-85 лет) пациентов существенно не различается.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с лёгкой, умеренной и тяжёлой почечной недостаточностью общий уровень воздействия (AUC) азилсартана был увеличен на 30 %, 25 % и 95 %, соответственно. Какого-либо увеличения (+ 5 %) экспозиции у пациентов с терминальной стадией болезни почек, нуждающихся в гемодиализе, не наблюдалось. Тем не менее, нет клинического опыта приема у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и терминальной стадией болезни почек (см. раздел 4.2). Гемодиализ не удаляет азилсартан из системного кровотока.

#### *Нарушение функции печени*

Назначение Эдарби на срок до 5 дней у пациентов с нарушениями функции печени легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) степени приводило к незначительному увеличению воздействия азилсартана (AUC увеличилась в 1,3-1,6 раза). Эдарби у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучался.

#### *Пол*

Фармакокинетика азилсартана у мужчин и женщин существенно не различается.

#### *Раса*

Фармакокинетика азилсартана у чернокожих и белых существенным образом не различается. Корректировка доз в зависимости от расы не требуется.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

В доклинических исследованиях безопасности оценивались токсичность многократных доз, репродуктивная токсичность, мутагенность и канцерогенность азилсартан медоксомила и М-II, основного метаболита у человека.

В исследованиях токсичности многократных доз, которые проводились на животных с нормальным давлением, дозы, создающие уровень воздействия, сопоставимый с уровнем клинического терапевтического воздействия, вызывали снижение уровня эритроцитов, изменения в почках и почечной гидродинамики, а также способствовали повышению уровня сывороточного калия. Эти эффекты, которые можно было нейтрализовать пероральным приёмом солевых пищевых добавок, не являются клинически значимыми при лечении гипертензии.

У крыс и собак наблюдалось увеличение активности ренина плазмы и гипертрофия/гиперплазия почечных юкстагломерулярных клеток. Эти эффекты, являющиеся характерными для класса ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и других антагонистов рецепторов ангиотензина II, по всей видимости, не являются клинически значимыми.

Азилсартан и М-II проникают через плаценту и были обнаружены в плодах крыс, также была продемонстрирована экскреция этих веществ вместе с молоком у кормящих крыс. В исследованиях репродуктивной токсичности не было обнаружено влияния на фертильность мужских или женских особей. Нет данных по поводу тератогенного действия, однако, в исследованиях на животных наблюдался опасный потенциал воздействия на постнатальное развитие приплода, например, сниженная масса тела, небольшая задержка физического развития (задержка прорезания резцов, отделения наружного уха, открытия глаз) и увеличенная смертность.

Азилсартан и М-II не демонстрировали мутагенных свойств и соответствующей кластогенной активности в исследованиях *in vitro*, а также канцерогенных свойств в исследованиях на крысах и мышах.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол (Е 421)

Кислота фумаровая

Натрия гидроксид

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия кроскармеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3 Срок годности**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из формообразующего алюминиевого материала, покрытого с внутренней стороны полиэтиленовым слоем с нанесенным сверху оксидом кальция в качестве влагопоглотителя. Сверху упаковка закрывается ламинированной алюминиевой фольгой с нанесенным изнутри полиэтиленовым слоем.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

*и/или*

По 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из формообразующего алюминиевого материала.

По 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную.

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.**

Неиспользованный препарат или его отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АО «Нижфарм», Российская Федерация

603105, г. Нижний Новгород,

ул. Салганская, 7

тел.: (831) 278-80-88

факс: (831) 430-72-28

e-mail: [med@stada.ru](mailto:med@stada.ru)

## **7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «ДО «Нижфарм-Казахстан»

050011, Республика Казахстан,

г. Алматы, проспект Сүйінбай, д. 258В

тел.: (727) 2222-100

факс: (727) 398-64-95

e-mail: [almaty@stada.kz](mailto:almaty@stada.kz)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№020166

РК-ЛС-5№020167

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата получения первого удостоверения: 09.10.2013

Дата перерегистрации: 13.07.2018

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>