

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эдарби Ам, 40 мг и 5 мг, набор таблеток.

Эдарби Ам, 40 мг и 10 мг, набор таблеток.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: азилсартана медоксомил и амлодипин.

Эдарби Ам, 40 мг и 5 мг, набор таблеток

Азилсартана медоксомил, 40 мг, таблетки

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

Амлодипин, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилат 6,93 мг, в пересчете на амлодипин 5 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (77,67 мг) (см. раздел 4.4.).

Эдарби Ам, 40 мг и 10 мг, набор таблеток

Азилсартана медоксомил, 40 мг, таблетки

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

Амлодипин, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит амлодипина безилат 13,86 мг, в пересчете на амлодипин 10 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (111,7 мг) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Набор таблеток.

Азилсартана медоксомил, 40 мг, таблетки

От белого до почти белого цвета круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «ASL» на одной стороне и «40» на другой.

Амлодипин, 5 мг, 10 мг, таблетки

Таблетки белого или почти белого цвета плоскоцилиндрические с фаской с двух сторон и риской с одной стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Лекарственный препарат Эдарби Ам показан к применению у взрослых от 18 лет:

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби Ам составляет: 1 таблетка азилсартана медоксомила 40 мг и 1 таблетка амлодипина 5 мг 1 раз в сутки.

При необходимости дополнительного снижения артериального давления (АД) дозу препарата Эдарби Ам можно увеличить до максимальной: 1 таблетка азилсартана медоксомила 40 мг и 1 таблетка амлодипина 10 мг 1 раз в сутки.

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

В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби Ам. Синдром «отмены» (резкое повышение АД после отмены препарата) по причине внезапной отмены длительной терапии (в течение 6 месяцев) азилсартана медоксомилом не наблюдался.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нет клинического опыта применения препарата Эдарби Ам у пациентов с артериальной гипертензией с нарушением функции почек тяжёлой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) и терминальной стадией почечной недостаточности, поэтому применять препарат у данной категории пациентов следует с осторожностью. Необходим мониторинг выделительной функции почек.

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Из-за ограниченного опыта применения у пациентов с нарушениями функции печени лёгкой и средней степени тяжести лечение рекомендуется проводить под тщательным наблюдением. Пациенты с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести могут быть переведены на терапию препаратом Эдарби Ам, содержащим соответствующие дозы действующих веществ, только после достижения контроля АД на фоне приема подобранных доз монокомпонентных препаратов амлодипина и азилсартана медоксомила.

Пожилые пациенты

Не требуется коррекции начальной дозы препарата Эдарби Ам у пациентов пожилого возраста. Пациенты в возрасте старше 75 лет могут быть переведены на терапию препаратом Эдарби Ам, содержащим соответствующие дозы действующих веществ, только после достижения контроля АД на фоне приема подобранных доз монокомпонентных препаратов амлодипина и азилсартана медоксомила.

Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК)

Необходимо восполнить потери жидкости и электролитов у пациентов со сниженным ОЦК перед началом применения препарата Эдарби Ам (см. раздел 4.4). Пациенты со снижением ОЦК и/или гипонатриемией могут быть переведены на терапию препаратом Эдарби Ам, содержащим соответствующие дозы действующих веществ, только после достижения контроля АД на фоне приема подобранных доз монокомпонентных препаратов амлодипина и азилсартана медоксомила.

Сердечная недостаточность

По причине отсутствия клинического опыта применения следует с осторожностью применять препарат Эдарби Ам 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 Ам у пациентов негроидной расы сходно с его действием у пациентов других рас.

Дети

Препарат Эдарби Ам не применяется у детей в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения

Обе таблетки принимают внутрь одновременно один раз в сутки независимо от времени приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к азилсартану медоксомилу, амлодипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжёлая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжёлый аортальный стеноз);
- шок (включая кардиогенный);
- одновременный прием препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией;
- тяжёлые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Азилсартан медоксомил

- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA);
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин);
- двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки;
- ишемическая кардиомиопатия;
- ишемические цереброваскулярные заболевания;
- состояние после трансплантации почки;
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли;
- при одновременном применении с большими дозами диуретиков;
- первичный гиперальдостеронизм;
- гиперкалиемия;
- стеноз аортального и митрального клапанов;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- возраст старше 75 лет.

Амлодипин

- печеночная недостаточность;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA;
- нестабильная стенокардия;
- аортальный стеноз;
- митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после него);
- синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия);

- артериальная гипотензия;
- одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Азилсартана медоксомил

Активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят в большой степени от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (например, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA), тяжелой степенью почечной недостаточности или стенозом почечных артерий), лечение лекарственными средствами, действующими на РААС, такими как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II, связано с возможностью развития острой артериальной гипотензии, азотемии, олигурии или редко острой почечной недостаточности. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении азилсартана медоксомила.

Резкое снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическими цереброваскулярными заболеваниями может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Трансплантация почки

Данные о применении азилсартана медоксомила у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствуют.

Нарушение функции печени

Данные о клиническом опыте применения азилсартана медоксомила у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени отсутствуют, поэтому применение препарата у данной категории пациентов не рекомендуется.

Артериальная гипотензия на фоне нарушения водно-электролитного баланса

У пациентов со сниженным ОЦК и/или с гипонатриемией (в результате рвоты, диареи, приема больших доз диуретиков или соблюдения диеты с ограничением приема поваренной соли) может развиваться клинически значимая артериальная гипотензия после начала терапией азилсартана медоксомилом. Пациенты со снижением ОЦК и/или гипонатриемией могут быть переведены на терапию препаратом Эдарби Ам, содержащим соответствующие дозы действующих веществ, только после достижения контроля АД на фоне приема подобранных доз монокомпонентных препаратов амлодипина и азилсартана медоксомила.

Первичный гиперальдостеронизм

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

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на РААС, показывает, что одновременное назначение азилсартана медоксомила с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями солей, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в крови (например, гепарин), может привести к гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертензией. У пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом и/или у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями увеличивается риск развития гиперкалиемии, которая может быть фатальной. У таких пациентов рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Стеноз аортального или митрального клапанов, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

При назначении азилсартана медоксомила пациентам с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией необходимо соблюдать

осторожность.

Литий

Как и в случае других антагонистов рецепторов ангиотензина II, не рекомендуется одновременное применение препаратов лития и азилсартана медоксомила (см. раздел 4.5.).

Амлодипин

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться период полувыведения ($T_{1/2}$) и снижаться клиренс препарата. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза, отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Вспомогательные вещества

Препарат Амлодипин, 5 мг, 10 мг, таблетки содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Азилсартана медоксомил

Литий: было отмечено обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и проявление токсичности во время одновременного применения препаратов лития и ингибиторов АПФ и препаратов лития с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Поэтому одновременное применение азилсартана медоксомила в комбинации с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел 4.4.). При необходимости применения соответствующей комбинированной терапии рекомендуется регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): при одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВП (например, селективных ингибиторов ЦОГ-2 (циклооксигеназы-2), ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сутки) и неселективных НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВП может возрастать риск нарушения функции почек и увеличения содержания калия в сыворотке крови. Поэтому в начале лечения пациентам рекомендуется регулярный прием достаточного количества жидкости и контроль функции почек.

Препараты калия и калийсберегающие диуретики, гепарин: одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей солей, содержащих калий и других лекарственных средств (например, гепарина) с азилсартана медоксомилом может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4.). Пациентам во время комбинированной терапии следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС антагонистами рецепторов к ангиотензину II, ингибиторами АПФ, или препаратами, содержащими алискирен, связана с повышенным риском развития

артериальной гипотензии, гиперкалиемии, и нарушением функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией.

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

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II 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 (магния и алюминия гидроксидом), хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибенкламидом, кетоконазолом, метформин и варфарином.

Азилсартана медоксомил превращается в фармакологически активный метаболит азилсартан во время абсорбции из желудочно-кишечного тракта под действием фермента карбоксиметилэстера в кишечнике и печени. Исследования *in vitro* показали, что взаимодействия, основанные на ингибировании ферментов, являются маловероятными.

Диуретики и другие гипотензивные средства

Антигипертензивный эффект от терапии азилсартана медоксомилом может быть усилен при комбинированном применении с другими гипотензивными средствами, включая диуретики (хлорталидон и гидрохлоротиазид), и дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин).

Амлодипин

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с альфа₁-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном

применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При совместном применении БМКК с препаратами лития (для амлодипина данные отсутствуют), возможно, усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови дигоксина и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие варфарина (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление гипотензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать артериальное давление при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения

концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Азилсартана медоксомил

В исследованиях на животных выявлено, что азилсартан и М-II проникают через плацентарный барьер.

Пациентки, планирующие беременность, должны начать терапию альтернативными гипотензивными препаратами с установленным профилем безопасности для беременных. Сразу после подтверждения беременности следует прекратить приём азилсартана медоксомила и, если это необходимо, начать курс лечения препаратами, разрешенными для применения во время беременности.

Как и при применении любого другого препарата, оказывающего влияние на РААС, могут возникать повреждения плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, задержка ossификации 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 азилсартана медоксомилом, может развиваться артериальная гипотензия, почечная недостаточность, гиперкалиемия, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного.

Лактация

Азилсартана медоксомил

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

По причине отсутствия опыта применения азилсартана медоксомила у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется его применение у данной категории пациентов. Предпочтительно применение препаратов с наиболее изученным профилем безопасности, особенно в период ухода за новорожденным или недоношенным ребенком.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина в период грудного вскармливания не установлена, поэтому применение во время грудного вскармливания возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для новорожденного.

Опыт применения препарата показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая

суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко составляет 4,17 мкг/кг.

Фертильность

Азилсартана медоксомил

Данные о воздействии азилсартана медоксомила на фертильность у человека отсутствуют. Доклинические исследования показали отсутствие эффекта на мужскую или женскую фертильность у крыс.

Амлодипин

Не было выявлено влияния амлодипина на фертильность при исследовании на крысах.

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

Азилсартана медоксомил

На основании фармакодинамических свойств ожидается, что азилсартана медоксомил будет незначительно влиять на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Необходимо соблюдать осторожность, как и при применении любых гипотензивных средств (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

Амлодипин

Хотя на фоне применения амлодипина какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако, вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других нежелательных реакций, следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций приведена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Азилсартана медоксомил

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головокружение.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – выраженное снижение АД.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диарея; нечасто – тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, зуд; редко – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – мышечные спазмы.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – повышенная утомляемость, периферические отеки.

Лабораторные и инструментальные данные: часто – повышение активности креатинфосфокиназы; нечасто – повышение концентрации креатинина; гиперурикемия.

Амлодипин

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень редко – тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – кожный зуд, сыпь (в т. ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница); очень редко – ангионевротический отек, мультиформная эритема.

Нарушения метаболизма и питания: очень редко – гипергликемия; нечасто – увеличение/снижение массы тела.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головные боли, головокружение,

повышенная утомляемость, сонливость; нечасто – астения, общее недомогание, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога, звон в ушах, извращение вкуса; очень редко – мигрень, повышенное потоотделение, апатия, ажитация, атаксия, амнезия; частота неизвестна – экстрапирамидные нарушения.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, нарушения зрения.

Нарушения со стороны сердца: часто – ощущение сердцебиения; очень редко – одышка, развитие или усугубление течения ХСН, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке.

Нарушения со стороны сосудов: часто – периферические отеки (лодыжек и стоп), «приливы» крови к коже лица; нечасто – чрезмерное снижение АД; очень редко – обморок, васкулит, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – одышка, ринит, носовое кровотечение; очень редко – кашель.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, боли в животе; нечасто – рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда; редко – гиперплазия десен, повышение аппетита; очень редко – панкреатит, гастрит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – желтуха (обусловленная холестазом), гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко – дерматит; очень редко – алопеция, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: нечасто – артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз; редко – миастения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия; очень редко – дизурия, полиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – нарушение эректильной функции, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – озноб, боль неуточненной локализации; очень редко – паросмия.

Лабораторные и инструментальные данные: очень редко – гипергликемия.

Описание отдельных нежелательных реакций

Азилсартана медоксомил

При одновременном применении азилсартана медоксомила с хлорталидоном частота нежелательных реакций – выраженное снижение АД и повышение концентрации креатинина – увеличивается по частоте встречаемости: с нечастого до частого.

При одновременном применении азилсартана медоксомила с амлодипином частота нежелательной реакции – периферические отеки – увеличивается с нечастого до частого, но встречается реже, чем при монотерапии амлодипином.

Редко наблюдается ангионевротический отек, включающий отек лица, губ и периорбитальный отек.

Так же как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ, одновременное применение азилсартана медоксомила с диуретиками (например, хлорталидоном) ведет к учащению случаев повышения концентрации креатинина. Увеличение концентрации креатинина при одновременном применении азилсартана медоксомила с диуретиками связано с большим 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, не проходивших во время лечения, были обратимыми. Концентрация креатинина у большинства пациентов возвращалась к значениям, находящимся на базовой линии, или значениям, находящимся близко к базовой линии.

При лечении азилсартана медоксомилом наблюдалось небольшое увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови (10,8 мкмоль/л) по сравнению с приемом плацебо (4,3 мкмоль/л).

Так же как и при применении других ингибиторов РААС, в монотерапии наблюдалось небольшое снижение гемоглобина и гематокрита (в среднем снижались на около 3 г/л и 1 об. % соответственно).

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.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

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.

Амлодипин (монотерапия)

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 ч после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, возвышенное положение нижних конечностей, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль объема циркулирующей крови и диуреза. Для восстановления тонуса сосудов – применение сосудосуживающих средств (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов - внутривенное введение кальция глюконата. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и блокаторы кальциевых каналов.

Код АТХ: C09DB

Механизм действия

Азилсартана медоксомил

Азилсартана медоксомил является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT₁). Азилсартана медоксомил – это пролекарство для приема 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. Ангиотензин II является первичным вазоактивным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с эффектами, включающими вазоконстрикцию, сердечную стимуляцию, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, и, как следствие, почечную реабсорбцию натрия. Блокада AT₁-рецепторов ингибирует отрицательный регулирующий ответ ангиотензина II на секрецию ренина, но итоговое повышение в плазме активности ренина и уровня циркулирующего ангиотензина II не подавляет антигипертензивный эффект азилсартана.

Амлодипин

Производное дигидропиридина - блокатор «медленных» кальциевых каналов, оказывает гипотензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Фармакодинамические эффекты

Азилсартана медоксомил

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

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

Безопасность и эффективность применения препарата не зависят от возраста пациентов, но большая чувствительность к снижению АД у некоторых пожилых пациентов не может быть исключена. Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антигипертензивный эффект менее выражен у пациентов негроидной расы (обычно популяция с низкой активностью ренина в плазме крови).

У пациентов с диабетической нефропатией также не следует одновременно применять ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Одновременное применение азилсартана медоксомила 40 мг и 80 мг с дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (амлодипин) или тиазидными диуретиками (хлорталидон) приводит к дополнительному снижению АД по сравнению с гипотензивными средствами, применяемых в монотерапии (см. раздел 4.5.).

Влияние на процессы реполяризации

Оценка потенциала азилсартана медоксомила увеличивать интервал QT/QTc проводилась у здоровых добровольцев во время исследования QT/QTc. При применении дозы 320 мг азилсартана медоксомила увеличения интервала QT/QTc не отмечено.

QTc – скорректированная (относительно частоты сердечных сокращений (ЧСС)) величина интервала QT, относительная величина.

Так как длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма (удлиняясь при его замедлении), для оценки она должна быть скорректирована относительно ЧСС.

Удлинение интервала QT отражает неоднородность процессов реполяризации миокарда желудочков, и расценивается как независимый показатель, указывающий на возможность появления фатальных нарушений ритма сердца.

Амлодипин

Оказывает длительное дозозависимое гипотензивное действие. Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 ч (в положении больного «лежа» и «стоя»). Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6–10 ч, длительность эффекта - 24 ч.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Азилсартана медоксомил

Азилсартана медоксомил является пролекарством. После приема внутрь он превращается в фармакологически активный метаболит азилсартан во время абсорбции из желудочно-кишечного тракта под действием фермента карбоксиметиленбутолидазы в кишке и печени.

Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила при приеме внутрь составляет примерно 60 % по данным профиля концентраций в плазме крови. Максимальная концентрация (C_{max}) азилсартана в плазме крови в среднем достигается в течение 1,5–3 ч после приема препарата внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана.

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80 %, максимальная концентрация в сыворотке крови определяется через 6–12 ч. Равновесные концентрации достигаются после 7–8 дней терапии. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Азилсартана медоксомил

Объем распределения азилсартана составляет около 16 л. Азилсартан связывается с белками плазмы крови (более 99 %), преимущественно с альбуминами плазмы крови. Связь с белками плазмы крови сохраняется постоянной при концентрации азилсартана в плазме крови, значительно превышающей диапазон, достигаемый при приеме рекомендуемых доз.

Данные о применении препарата во время беременности и в период грудного вскармливания отсутствуют. Азилсартан проникает через плаценту беременных крыс и экскретируется в молоко лактирующих крыс.

Исследования на животных с радиоактивными метками показали, что количество азилсартана, проникающего через гематоэнцефалический барьер, минимально.

Амлодипин

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая - в крови. Большая часть препарата, находящегося в крови (97,5 %), связывается с белками плазмы крови.

Биотрансформация

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 образовывается декарбоксилированием и обозначается как метаболит М-I. Значения AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время») для этих метаболитов у человека составляет соответственно 50 % и менее 1% по сравнению с азилсартаном. М-I и М-II не влияют на фармакологическую активность азилсартана медоксомила. Основным ферментом, обеспечивающим метаболизм азилсартана, является изофермент CYP2C9.

Амлодипин

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Элиминация

Азилсартана медоксомил

Азилсартан и его метаболиты выводятся из организма, как через кишечник, так и почками. Исследования показали, что после приема 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. Период полувыведения азилсартана составляет около 11 ч и почечный клиренс – около 2,3 мл/мин. Равновесная концентрация азилсартана достигается в течение 5 дней и его кумуляции в плазме крови при однократном ежедневном применении не происходит.

Амлодипин

После однократного приема период полувыведения ($T_{1/2}$) варьирует от 35 до 50 ч, при повторном назначении $T_{1/2}$ составляет приблизительно 45 ч. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % - в неизменном виде, а 20–25 % - через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг).

Линейность/нелинейность

Азилсартана медоксомил

Фармакокинетика азилсартана в азилсартана медоксомиле пропорциональна дозировке в диапазоне доз от 20 мг до 320 мг после однократного или многократного приема внутрь.

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.

Амлодипин

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

Печёночная недостаточность

Азилсартана медоксомил

Применение азилсартана медоксомила более 5 дней у пациентов с лёгкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степенью тяжести печёночной недостаточности ведет к небольшому увеличению AUC (в 1,3–1,6 раз, соответственно). Фармакокинетика азилсартана медоксомила у пациентов с тяжёлой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степенью печёночной недостаточности не изучалась.

Амлодипин

Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печёночной недостаточностью предполагает, что при

длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 ч).

Лица пожилого возраста

Азилсартана медоксомил

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

Амлодипин

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Половая принадлежность

Азилсартана медоксомил

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

Расовая принадлежность

Азилсартана медоксомил

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

Дети

Азилсартана медоксомил

Фармакокинетика азилсартана у детей в возрасте до 18 лет не изучалась.

Амлодипин

Популяционное фармакокинетическое исследование было проведено с участием 74 пациентов детского возраста с гипертонической болезнью в возрасте от 1 до 17 лет (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет), получавших амлодипин в дозе от 1,25 до 20 мг один или два раза в сутки. Средний пероральный клиренс (CL/F) у детей в возрасте от 6 до 12 лет и у подростков от 13 до 17 лет составлял 22,5 и 27,4 л/ч соответственно у мальчиков и 16,4 и 21,3 л/ч соответственно у девочек. Наблюдались большие различия в экспозиции среди пациентов. Данные о детях младше 6 лет ограничены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Эдарби Ам, 40 мг и 5 мг, набор таблеток

Азилсартана медоксомил, 40 мг, таблетки

Маннитол

Фумаровая кислота

Натрия гидроксид

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Амлодипин, 5 мг, таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция стеарат

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Эдарби Ам, 40 мг и 10 мг, набор таблеток

Азилсартана медоксомил, 40 мг, таблетки

Маннитол

Фумаровая кислота

Натрия гидроксид

Гипролоза
Кроскармеллоза натрия
Целлюлоза микрокристаллическая
Магния стеарат
Амлодипин, 10 мг, таблетки
Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Кальция стеарат
Кроскармеллоза натрия
Кремния диоксид коллоидный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 таблеток азилсартана медоксомила и 5 таблеток амлодипина или по 7 таблеток азилсартана медоксомила и 7 таблеток амлодипина в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой.

По 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Нижфарм», Россия
603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88
e-mail: med@nizhpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Нижфарм», Россия
603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: (831) 278-80-88
e-mail: med@nizhpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Эдарби Ам доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>