

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эдарби Кло, 40 мг + 12,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.
Эдарби Кло, 40 мг + 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: азилсартана медоксомил+хлорталидон.

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

Каждая таблетка содержит азилсартана медоксомил калия 42,68 мг (соответствует азилсартана медоксомилу 40 мг) и 12,5 мг хлорталидона.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

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

Каждая таблетка содержит азилсартана медоксомил калия 42,68 мг (соответствует азилсартана медоксомилу 40 мг) и 25 мг хлорталидона.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, бледно-розового цвета.

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

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, серовато-розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

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.

Пропуск дозы

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

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

Лица пожилого возраста (65 лет и старше)

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет клинического опыта применения препарата Эдарби Кло у пациентов с артериальной гипертензией с нарушением функции почек тяжёлой степени (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 печеночной недостаточностью

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 объема 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 препарата Эдарби Кло у детей 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

- Гиперчувствительность к азилсартана медоксомилу, хлорталидону, другим производным сульфонида или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- рефрактерная гипокалиемия;
- рефрактерная гипонатриемия;
- рефрактерная гиперкальциемия;

- анурия;
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6);
- 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);
- трудно контролируемый сахарный диабет;
- нарушения функции печени тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения);
- почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применять с осторожностью при:

- тяжелой хронической сердечной недостаточности (IV функциональный класс по классификации NYHA);
- нарушении функции почек (клиренс креатинина (КК) более 30 мл/мин);
- нарушении функции печени легкой и умеренной степени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- двустороннем стенозе почечных артерий и стенозе артерии единственной функционирующей почки;
- ишемической кардиомиопатии;
- ишемических цереброваскулярных заболеваниях;
- состоянии после трансплантации почки;
- состояниях, сопровождающихся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе рвоте, диарее, приеме высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли;
- первичном гиперальдостеронизме;
- гиперурикемии и подагре;
- бронхиальной астме;
- системной красной волчанке;
- стенозе аортального и митрального клапана;
- гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (ГОКМП);
- возрасте старше 75 лет;
- гипокалиемии;
- гипонатриемии;
- гиперкальциемии;
- одновременном применении препаратов лития;
- аллергических реакциях на пенициллин в анамнезе.

Азилсартана медоксомил

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят в большой степени от активности 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 АПФ и АРА II или препаратами, содержащими алискирен, связано с возможностью развития острой артериальной гипотензии, гиперкалиемии, азотемии, олигурии или редко острой почечной

недостаточности. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении препарата Эдарби Кло.

Резкое снижение АД у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическими цереброваскулярными заболеваниями может приводить к развитию 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.

Ангионевротический отек кишечника

Были получены сообщения о развитии ангионевротического отека кишечника у пациентов, принимающих блокаторы рецепторов ангиотензина II (см. раздел 4.8). У этих пациентов наблюдались боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Симптомы разрешались после отмены антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если диагностирован ангионевротический отек кишечника, следует прекратить применение азилсартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

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.

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 приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Если продолжение приема 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 приема препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее отменить прием 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 сульфонида и пенициллины в анамнезе.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, т.е. по сути «не содержит натрия».

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.

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 медоксомил 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 прием 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 ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС антагонистами рецепторов ангиотензина 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 (включая азилсартана медоксомил) 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

Сердечные гликозиды

Одновременное применение сердечных гликозидов и диуретика может усугублять последствия гипокалиемии, такие как нарушения сердечного ритма.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Эдарби Кло противопоказано при 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.

Лактация

Применение препарата Эдарби Кло противопоказано в период грудного вскармливания.

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 азилсартан 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 скорости реакции: риск развития головокружения и повышенной утомляемости.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций определялась в соответствии с рекомендациями 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).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Азилсартана медоксомил + Хлорталидон	Азилсартана медоксомил	Хлорталидон
-------------------------	-----------------------	--------------------------------------	------------------------	-------------

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
Нарушения метаболизма 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
Желудочно-	Диарея	Часто	Часто	—

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Азилсартана медоксомил + Хлорталидон	Азилсартана медоксомил	Хлорталидон
кишечные нарушения	Тошнота	Часто	Нечасто	—
	Рвота	Нечасто	—	—
	Потеря аппетита	—	—	Часто
	Желудочно-кишечные расстройства	—	—	Часто
	Запор	—	—	Редко
	Боль в животе	—	—	Редко
	Панкреатит	—	—	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Внутрипечёночный холестаз 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 мышечной, костной и соединительной ткани	Мышечный спазм	Нечасто	Нечасто	—
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Аллергический интерстициальный нефрит	—	—	Редко
Общие нарушения и реакции 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	—	—

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Азилсартана медоксомил + Хлорталидон	Азилсартана медоксомил	Хлорталидон
	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.

Ангионевротический отек кишечника

Сообщалось о случаях развития ангионевротического отека кишечника после применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (см. раздел 4.4).

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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

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

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <https://rceth.by/>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт: <https://dlsmi.kg/>

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: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ: C09DA09

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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 артериального давления (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 (ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), 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 медоксомил/хлорталидон была эффективнее, чем сочетание азилсартана медоксомила с гидрохлоротиазидом или комбинация олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид, 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

Абсорбция

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.

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 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.

Элиминация

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Фумаровая кислота

Натрия гидроксид

Гидроксипропилцеллюлоза

Кросповидон

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза 2910

Тальк

Титана диоксид (E171)

Краситель железа оксид красный (E172)

Макрогол 8000

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурной ячейковой упаковке) для защиты от света и влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой печатной лакированной и фольги алюминиевой, ламинированной поливинилхлоридной и полиамидной пленкой.

По 1, 2, 4 или 7 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь
АО «Нижфарм», Россия
603105, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7
Тел.: +7 (831) 278-80-88
e-mail: med@nizhpharm.ru

Республика Казахстан
ТОО «STADA Kazakhstan», Республика Казахстан
050044, г. Алматы, ул. Нурлана Каппарова, д. 408
Тел.: +7 (727) 2222-100
e-mail: almaty@stada.kz

Кыргызская Республика
ОсОО «Штада Кыргызстан», Кыргызская Республика
720005, г. Бишкек, ул. Игембердиева 1а, БЦ "Аврора", офис 604

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(011287)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Эдарби Кло доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC