

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ЭДАРБИ (EDARBI)

▼ Данное лекарственное средство подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся с просьбой к работникам системы здравоохранения сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. См. раздел 7 для информации о том, каким образом следует сообщать о нежелательных реакциях.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Эдарби, таблетки 40 мг и 80 мг

Международное непатентованное наименование: Azilsartan medoxomil.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит 40 мг или 80 мг азилсартана медоксомила (42,68 мг или 85,36 мг азилсартана медоксомила калия, соответственно).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, 40 мг:

Таблетки от белого до почти белого цвета с гравировкой «ASL» на одной стороне и «40» на другой.

Таблетки, 80 мг:

Таблетки от белого до почти белого цвета с гравировкой «ASL» на одной стороне и «80» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственное средство Эдарби предназначено для лечения эссенциальной гипертензии у взрослых.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Дозировка

Рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг один раз в сутки. Если для адекватного контроля артериального давления (АД) у пациентов указанной дозы недостаточно, она может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки.

Близкий к максимальному антигипертензивный эффект проявляется через 2 недели после начала терапии и достигает максимума к 4 неделе.

В случае неадекватного контроля артериального давления при монотерапии лекарственным средством Эдарби возможно его одновременное применение с другими антигипертензивными лекарственными средствами, в том числе диуретиками (такими как, хлорталидон и гидрохлортиазид) и блокаторами кальциевых каналов (см. разделы 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

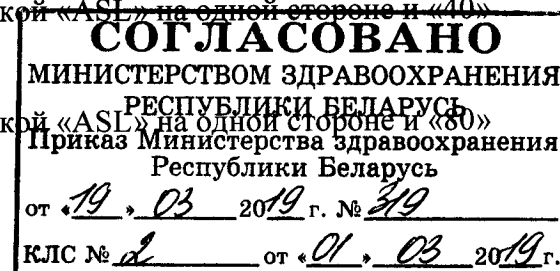
Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Коррекции начальной дозы лекарственного средства Эдарби у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2).

Почечная недостаточность

Лекарственное средство Эдарби следует с осторожностью назначать пациентам с артериальной гипертензией с сопутствующими нарушениями функции почек тяжелой



степени и терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку клинический опыт применения препарата Эдарби у таких пациентов отсутствует (см. раздел 4.4 и 5.2). Азилсартан не удаляется из системного кровотока с помощью гемодиализа. Коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени тяжести не требуется.

Печеночная недостаточность

Лекарственное средство Эдарби не изучалось у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени, поэтому применение препарата пациентами данной категории не рекомендуется (см. раздел 4.4 и 5.2).

Из-за ограниченного опыта применения препарата Эдарби для пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени тяжести рекомендуется тщательный мониторинг (см. раздел 5.2).

Снижение объема циркулирующей крови

Лекарственное средство Эдарби следует назначать пациентам с потенциальным снижением объема циркулирующей крови или избыточным выведением хлорида натрия из организма (например, пациентам с рвотой, диареей или принимающим высокие дозы диуретиков) только в условиях тщательного медицинского наблюдения.

Сердечная недостаточность

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Эдарби пациентам с артериальной гипертензией с сопутствующей застойной сердечной недостаточностью, поскольку клинический опыт лечения таких пациентов данным лекарственным средством отсутствует (см. раздел 4.4).

Негроидная раса

Коррекции дозы у пациентов негроидной расы не требуется, хотя по сравнению с представителями других рас у таких пациентов отмечается менее выраженное снижение артериального давления (см. раздел 5.1). В целом, этот феномен наблюдается и в случае применения других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента.

Таким образом, необходимость в увеличении дозы лекарственного средства Эдарби или проведения сочетанной терапии с целью более эффективного контроля артериального давления при лечении пациентов негроидной расы может возникать чаще.

Дети

Безопасность и эффективность применения лекарственного средства Эдарби у детей и подростков в возрасте 0-18 лет на настоящий момент не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Лекарственное средство Эдарби предназначено для приема внутрь, таблетку можно принимать как вместе с пищей, так и натощак (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
- Второй и третий триместр беременности (см. раздел 4.4 и 4.6).
- Одновременный прием Эдарби с содержащими алискирен препаратами противопоказан у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.5 и 5.1).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Активированная ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят в большой степени от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, тяжелой степенью почечной недостаточности

или стенозом почечной артерии), лечение лекарственными средствами, воздействующими на эту систему, такими как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II, сопровождалось развитием острой артериальной гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. Возможность развития подобных эффектов не может быть исключена при применении Эдарби.

Следует соблюдать осторожность при назначении лекарственного средства Эдарби пациентам с артериальной гипертензией и тяжелой почечной недостаточностью, застойной сердечной недостаточностью или стенозом почечной артерии, поскольку клинический опыт лечения таких пациентов отсутствует (см. раздел 4.2 и 5.2).

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

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, что одновременный прием ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Следовательно, двойная блокада РААС посредством одновременного приема ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. раздел 4.5 и 5.1).

В случае если проведение двойной блокады является совершенно необходимым, ее следует проводить только под наблюдением специалиста при условии осуществления строгого контроля функции почек, уровня электролитов и АД. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Трансплантация почки

На данный момент клинический опыт применения лекарственного средства Эдарби у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Нарушение функции печени

Клинический опыт применения лекарственного средства Эдарби у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени отсутствует, поэтому применение препарата пациентами из данной категории не рекомендуется (см. раздел 4.2 и 5.2).

Артериальная гипотензия у пациентов с обезвоживанием и/или потерей натрия

У пациентов со значительным уменьшением объема циркулирующей крови и/или уменьшением содержания натрия (например, у пациентов с рвотой, диареей, или принимающих высокие дозы диуретиков) после начала терапии лекарственным средством Эдарби может развиваться симптоматическая гипотензия. Перед началом терапии препаратом Эдарби гиповолемию следует скорректировать либо начинать терапию в условиях строгого медицинского контроля.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными лекарственными средствами, ингибирующими ренин-ангиотензиновую систему. В связи с этим, препарат Эдарби не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия

Клинический опыт применения других лекарственных средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, показывает, что одновременное применение Эдарби 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 повышению уровня калия у пациентов с артериальной гипертензией (см. раздел 4.5). У пожилых пациентов, пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом и/или пациентов

9301 - 2019/

СОГЛАСОВАНО

с другими сопутствующими заболеваниями увеличивается риск развития гиперкалиемии, которая может быть фатальной. Необходим строгий контроль уровня калия.

Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

При назначении препарата пациентам со стенозом аортального и митрального клапана, или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией (ОГКМ) следует соблюдать особую осторожность.

Беременность

Не следует назначать антагонисты рецепторов ангиотензина II во время беременности. За исключением случаев, когда продолжение терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II считается жизненно необходимым, пациентов, планирующих беременность, следует перевести на альтернативную антигипертензивную терапию с установленным профилем безопасности для беременных. Сразу после подтверждения беременности следует прекратить прием антагонистов рецепторов ангиотензина II и, если это необходимо, начать альтернативную терапию (см. раздел 4.3 и 4.6).

Литий

Как и в случае других антагонистов рецепторов ангиотензина II, одновременное применение комбинации лития и лекарственного средства Эдарби не рекомендуется (см. раздел 4.5).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Совместное применение не рекомендуется

Литий

Было отмечено обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и проявление токсичности во время одновременного применения препаратов лития и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Подобные эффекты могут возникнуть и в случае одновременного применения препаратов лития и антагонистов рецепторов ангиотензина II. Ввиду отсутствия клинического опыта совместного применения азилсартана медоксомила и лития использование комбинации данных препаратов не рекомендуется. При необходимости применения соответствующей комбинированной терапии рекомендуется тщательный контроль уровня лития в сыворотке крови.

При совместном применении следует соблюдать осторожность

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), в том числе ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловая кислота в дозах >3 г/сутки и неселективные НПВС

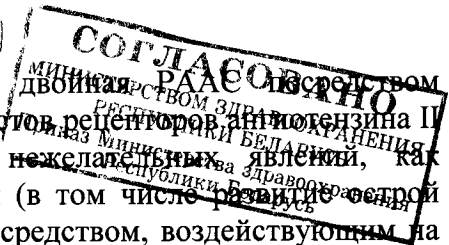
При одновременном применении антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС (т.е. селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (>3 г/сутки) или неселективных НПВС) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. Кроме того, совместное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и НПВС может привести к увеличению риска развития 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.

Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, солевые заменители, содержащие калий, или другие лекарственные средства, которые могут увеличить уровень калия

Одновременное применение Эдарби с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями солей, содержащими калий, или другими лекарственными средствами (например, гепарин), которые могут увеличить содержание калия в крови, может привести к повышению уровня калия. Необходим строгий контроль уровня калия в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Дополнительная информация

9301 - 2019



Результаты клинических исследований показали, что одновременного применения ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает частоту развития таких нежелательных явлений, как гипотензия, гиперкалиемия и ухудшение функции почек (в том числе почечной недостаточности) в сравнении с монотерапией средством, воздействующим на РААС (см. раздел 4.3, 4.4 и 5.1).

В исследованиях применения азилсартана медоксомила или азилсартана вместе с амлодипином, антацидами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибуридом, кетоконазолом, метформином и варфарином клинически значимых взаимодействий не наблюдалось.

В желудочно-кишечном тракте и/или во время абсорбции под действием эстераз азилсартана медоксомил быстро гидролизует до активного вещества азилсартана (см. раздел 5.2). В исследованиях *in vitro* было показано, что взаимодействия, основанные на ингибировании эстераз, являются маловероятными.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4) не рекомендуется.

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в течение второго и третьего триместра беременности противопоказано (см. раздел 4.3 и 4.4).

Клинический опыт применения лекарственного средства Эдарби у беременных женщин отсутствует. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность.

Доступные эпидемиологические данные в отношении риска возникновения тератогенного воздействия в результате применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента в первый триместр беременности не позволяют сделать окончательного вывода, однако, не следует исключать возможность небольшого повышения данного риска.

Несмотря на то, что эпидемиологические данные контролируемых исследований в отношении риска применения антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют, подобная опасность может существовать и в случае данного класса лекарственных средств. За исключением случаев, когда продолжение терапии антагонистами рецепторов ангиотензина II считается жизненно необходимым, пациенток, планирующих беременность необходимо переводить на альтернативную антигипертензивной терапию с установленным профилем безопасности для беременных. Сразу после подтверждения беременности следует прекратить прием антагонистов рецепторов ангиотензина II и, если это необходимо, начать альтернативную терапию.

Известно, что терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II в течение второго и третьего триместра беременности у человека приводит к фетотоксичности (нарушению почечной функции, развитию маловодия, задержке оссификации костей черепа) и неонатальной токсичности (почечной недостаточности, гипотензии, гиперкалиемии).

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

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

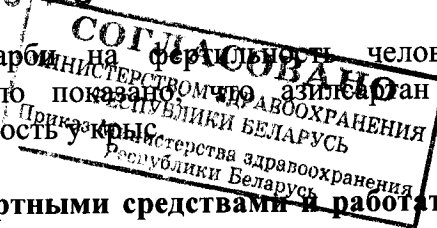
Грудное вскармливание

Поскольку клинический опыт применения лекарственного средства Эдарби в период грудного вскармливания отсутствует, его назначение в данный период не рекомендуется; предпочтительно выбрать для кормящих матерей альтернативное лечение с лучше установленным профилем безопасности.

9301 - 2019

Фертильность

Данные о влиянии лекарственного средства Эдарби на фертильность человека отсутствуют. В доклинических исследованиях было показано, что азилсартан не оказывает влияния на мужскую или женскую фертильность у крыс.

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

На основании фармакологических свойств азилсартана медоксомила ожидается, что азилсартана медоксомил будет незначительно влиять на способность к управлению автотранспортом и использованию различными механизмами. Тем не менее, при приеме любого гипотензивного средства следует принимать во внимание возможность развития в некоторых случаях головокружения и усталости.

4.8. Нежелательные явленияОбзор профиля безопасности

Безопасность применения лекарственного средства Эдарби в дозировке 20, 40 или 80 мг оценивали в рамках клинических исследований продолжительностью до 56 недель. Наблюдаемые в ходе этих клинических исследований нежелательные реакции, связанные с терапией препаратом Эдарби, носили, в основном, легкий или умеренный характер, а их общая частота была примерно сопоставима с таковой для группы плацебо. Наиболее частой нежелательной реакцией было головокружение. Частота развития нежелательных реакций при применении Эдарби не зависела от пола, возраста или расы.

Табулированный перечень нежелательных реакций

Классификация нежелательных реакций основана на суммарном анализе данных (дозы 40 мг и 80 мг) и приведена ниже согласно системно-органным классам и терминам предпочтительного употребления. В каждом системно-органном классе нежелательные реакции сгруппированы по частоте возникновения. Частота расценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), в том числе отдельные случаи. Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности. В рамках одного плацебо-контролируемого исследования частота развития нежелательных реакций при терапии Эдарби в дозе 20 мг была такой же, что и при использовании препарата в дозах 40 мг и 80 мг.

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея
	Нечасто	Тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь, зуд
	Редко	Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные спазмы
Общие расстройства и реакции в месте введения	Нечасто	Утомляемость Периферический отёк
Влияние на результаты лабораторных или инструментальных исследований	Часто	Увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови
	Нечасто	Увеличение уровня креатинина в крови Увеличение уровня мочевой кислоты в крови / гиперурикемия

Описание отдельных нежелательных реакций

При одновременном применении Эдарби с хлорталидоном частота случаев увеличения уровня креатинина в крови и развития гипотензии возрастала по частоте встречаемости: с «нечасто» до «часто».

При одновременном применении Эдарби с амлодипином, частота случаев развития периферического отека возрастала по частоте встречаемости: с «нечасто» до «часто», но была ниже, чем при монотерапии амлодипином.

Влияние на результаты лабораторных или инструментальных исследований

Уровень креатинина в сыворотке крови

В рамках рандомизированных плацебо-контролируемых исследований монотерапии лекарственным средством Эдарби частота случаев увеличения уровня креатинина в сыворотке крови была сопоставима с таковой для группы плацебо. Одновременное применение Эдарби с диуретиками, такими как хлорталидон, приводило к увеличению частоты случаев повышения уровня креатинина; данное наблюдение согласуется с результатами исследований по применению других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови при одновременном применении Эдарби с диуретиками было связано с более выраженным снижением АД по сравнению с монотерапией. Большинство этих реакций были кратковременными или непрогрессирующими, несмотря на то, что пациенты продолжали терапию. После отмены препарата большинство случаев увеличения концентрации креатинина, не разрешившихся во время лечения, были обратимыми, при этом концентрация креатинина в сыворотке крови у большинства пациентов возвращалась к исходному значению или была приближена к исходным значениям.

Мочевая кислота

При лечении Эдарби наблюдалось незначительное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (10,8 мкмоль/л) по сравнению с приемом плацебо (4,3 мкмоль/л).

Гемоглобин и гематокрит

Небольшое снижение гемоглобина и гематокрита (в среднем примерно на 3 г/л и 1 об.%, соответственно) наблюдались в плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии лекарственным средством Эдарби. Данный эффект также наблюдался и при применении других ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства. Это позволит обеспечить непрерывный мониторинг отношения пользы и риска лекарственного средства.

При появлении нежелательной реакции, указанной в данной инструкции по медицинскому применению или не упомянутой в ней, пациентам рекомендуется обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу»).

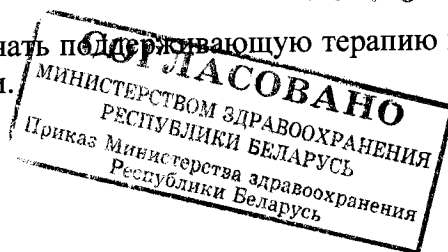
4.9. Передозировка

Симптомы

Исходя из фармакологических свойств лекарственного средства, основными симптомами передозировки, вероятно, являются симптоматическая гипотензия и головокружение. В контролируемых клинических испытаниях с участием здоровых пациентов лекарственное средство Эдарби применялось 1 раз в сутки в дозах до 320 мг/сутки в течение 7 дней, такое лечение хорошо переносилось участниками исследований.

Лечение

При развитии симптоматической гипотензии следует начать поддерживающую терапию и контролировать основные показатели жизнедеятельности. Азилсартан не выводится посредством гемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

АТХ код: С09СА09.

Механизм действия и фармакологический эффект

Азилсартана медоксомил – это про-лекарство для приема внутрь, которое быстро преобразуется в активную молекулу азилсартана, которая избирательно препятствует развитию эффектов ангиотензина II путем блокирования его связывания с рецепторами АТ₁ в различных тканях (см. раздел 5.2). Ангиотензин II является первичным вазоактивным гормоном ренин-ангиотензиновой системы, его эффекты включают вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза и высвобождения альдостерона, сердечную стимуляцию и почечную реабсорбцию натрия.

Блокада рецепторов АТ₁ ингибирует отрицательное обратное влияние ангиотензина II на секрецию ренина, однако, итоговое повышение в плазме активности ренина плазмы и уровня циркулирующего ангиотензина II не преодолевает антигипертензивный эффект азилсартана.

Эссенциальная гипертензия

В семи двойных слепых контролируемых исследованиях, в общей сложности, принимали участие 5941 пациент (3672 принимали Эдарби, 801 принимали плацебо, 1468 принимали активный препарат сравнения). 51% были мужчинами, 26% пациентов были в возрасте 65 лет или старше (5% ≥75 лет); 67% принадлежали к европеоидной расе, 19% – к негроидной.

Лекарственное средство Эдарби сравнивали с плацебо и с активными препаратами сравнения в рамках двух 6-недельных рандомизированных двойных слепых исследований. 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. Кроме того, что лекарственное средство Эдарби 80 мг способствовало значительно более выраженному снижению систолического артериального давления (САД), чем максимально допустимые дозировки олмесартана медоксомила и валсартана.

	Плацебо	Эдарби 20 мг	Эдарби 40 мг [#]	Эдарби 80 мг [#]	ОЛМ-М 40 мг [#]	Валсартан 320 мг [#]
Первичная конечная точка:						
Среднее САД за 24 часа: МНК среднее изменение от исходного уровня (ИУ) к 6 неделе (мм. рт. ст.)						
Исследование 1						
Изменение от ИУ	-1,4	-12,2*	-13,5*	-14,6* ^s	-12,6	-
Исследование 2						
Изменение от ИУ	-0,3	-	-13,4*	-14,5* ^s	-12,0	-10,2
Основная вторичная конечная точка:						
Клиническое САД: МНК среднее изменение от исходного уровня (ИУ) к 6 неделе (мм. рт. ст.) (МЗПЗП)						
Исследование 1						
Изменение от ИУ	-2,1	-14,3*	-14,5*	-17,6*	-14,9	-

Исследование 2						
Изменение от ИУ	-1,8	-	-16,4* [§]	-16,7* [§]	-13,2	-11,3

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

* Достоверное различие по сравнению с плацебо при уровне 0,05 в рамках поэтапного анализа.

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

Максимальная доза, достигнутая в исследовании 2. Дозы были проактивно 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 рамках этих двух клинических исследований наиболее значимыми и частыми нежелательными реакциями 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 – 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 длительного периода лечения. В группе Эдарби частота развития кашля (1,2%) была ниже по сравнению с группой рамиприла (8,2%).

Антигипертензивный эффект препарата Эдарби проявлялся в течение первых 2 недель применения, достигая максимума к 4 неделе.

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

Существенных отличий профиля безопасности и эффективности между молодыми и пожилыми пациентами не наблюдалось, однако, повышенная чувствительность к снижению АД у некоторых пожилых пациентов не может быть исключена (см. раздел 4.2). Как и в случае других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антигипертензивный эффект был ниже у пациентов негроидной расы (как правило, относящихся к популяции с низким уровнем ренина).

Совместное применение препарата Эдарби 40 мг или 80 мг и блокатора кальциевых каналов (амлодипина) или тиазидоподобного диуретика (хлорталидона) приводило к дополнительному снижению артериального давления, по сравнению с каждым отдельно взятым антигипертензивным средством диуретика (хлорталидона) приводило к дополнительному снижению АД, по сравнению с каждым отдельно взятым антигипертензивным средством. Дозозависимые нежелательные реакции, в том числе головокружение, гипотензия и повышение уровня креатинина, при применении Эдарби в комбинации с диуретиком наблюдались чаще, чем при применении его в форме монотерапии, в то время как гипокалиемия возникала реже по сравнению с применением одного диуретика.

На настоящий момент благоприятные эффекты лекарственного средства Эдарби на общий уровень смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и поражение отдельных органов-мишеней, не установлено.

Влияние на процессы сердечной реполяризации

Основательное QT/QTc исследование с участием здоровых пациентов было проведено для оценки способности препарата Эдарби пролонгировать QT/QTc интервал. В дозах до 320 мг препарат Эдарби не проявлял этого эффекта.

5.2. Фармакокинетические свойства

После приема внутрь азилсартана медоксомил быстро гидролизуется в желудочно-кишечном тракте и/или в процессе абсорбции до активного метаболита азилсартана.

9301 - 2019

Согласно результатам исследований *in vitro*, гидролиз в кишечнике и печени проходит с участием карбоксиметиленбутонолидазы. Также, в гидролизе азилсартана медоксомила до азилсартана принимают участие эстеразы плазмы.

Всасывание

Расчетная абсолютная пероральная биодоступность азилсартана медоксомила по данным профиля концентраций в плазме крови составляет приблизительно 66%. После перорального приема азилсартана медоксомила максимальная концентрация в плазме (C_{max}) азилсартана достигается 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 в высокой степени связывается с белками плазмы (>99%), преимущественно с сывороточным альбумином. Связь с белками плазмы крови сохраняется постоянной при концентрации азилсартана в плазме, значительно превышающей диапазон, достигаемый при приеме рекомендуемых доз.

Метаболизм

Азилсартан метаболизируется до двух первичных метаболитов. Основным метаболит в плазме крови образуется путем О-деалкилирования и обозначается как метаболит М-II, второстепенный метаболит образуется путем декарбоксилации и обозначается как метаболит М-I. Количество в системном кровотоке основного и второстепенного метаболита по сравнению с азилсартаном у человека составляло приблизительно 50% и меньше 1%, соответственно. Метаболиты М-I и М-II не влияют на фармакологическую активность лекарственного средства Эдарби. Основным ферментом, обеспечивающим метаболизм азилсартана, является CYP2C9.

Выведение

После перорального приема ^{14}C -меченого азилсартана медоксомила приблизительно 55% радиоактивности было обнаружено в кале и приблизительно 42% в моче, при этом 15% дозы было обнаружено в моче в виде азилсартана. Период полувыведения азилсартана составляет около 11 часов, а 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.

Линейность/Нелинейность

Линейность соотношения доза/концентрация в крови была подтверждена для азилсартана в азилсартана медоксомиле в диапазоне доз 20-320 мг после однократного или многократного приема внутрь.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика азилсартана у детей младше 18 лет не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

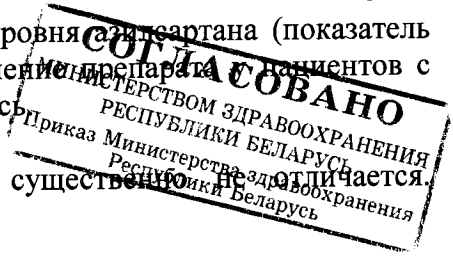
У пациентов с легкой, умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности общее содержание в кровотоке (AUC) азилсартана было увеличено на 30%, 25% и 95%, соответственно. Увеличения не наблюдалось (+5%) у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе. Тем не менее, опыт лечения пациентов с тяжелой степенью или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует (см. раздел 4.2).

Азилсартан не удаляется из системного кровотока с помощью гемодиализа.

Печеночная недостаточность

Применение лекарственного средства Эдарби до 5 дней пациентами с легкой (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) степенью печеночной

9301 - 2019



недостаточности приводило к небольшому увеличению уровня азилсартана (показатель АУС увеличивался в 1,3-1,6 раз, см. раздел 4.2). Применение препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучалось.

Половая принадлежность

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

Расовая принадлежность

Фармакокинетика азилсартана у пациентов европеоидной и негроидной рас существенно не отличается. Коррекции дозы в зависимости от расы не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Маннитол (E421)
- Фумаровая кислота (E297)
- Натрия гидроксид
- Гидроксипропилцеллюлоза (E463)
- Кроскармеллоза натрия
- Целлюлоза микрокристаллическая (E460)
- Магния стеарат (E572)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света и влаги при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 14 таблеток в алюминиевом блистере. По 2 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного средства и при работе с ним

Особых требований нет.

Неиспользованный продукт или отходы, оставшиеся после использования, должны быть утилизированы согласно требованиям местного законодательства.

6.7. Статус отпуска

По рецепту врача.

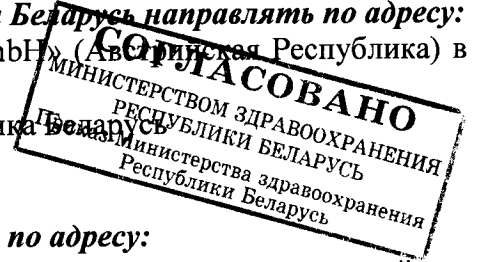
7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель:

Такеда Айлэнд Лимитед, Ирландия / Takeda Ireland Limited, Ireland
Брей Бизнес Парк, Килраддери, о. Уиклоу, Ирландия / Bray Business Park, Kilruddery, o. Wicklow, Ireland

9301 - 2019

Претензии потребителей на территории Республики Беларусь направлять по адресу:
Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в
Республике Беларусь
пр-т Победителей, 84, офис 27, 220020, Минск, Республика Беларусь
тел. +375 17 240 41 20, факс +375 17 240 41 30



Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу:
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»
Товарищеский пер., 2а, 220037, Минск, Республика Беларусь
e-mail: rcpl@rceth.by