

## ИНСТРУКЦИЯ

9344 - 2019

по медицинскому применению лекарственного препарата (листок-вкладыш)  
Эдарби® Кло

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. О том, каким образом следует сообщать о нежелательных реакциях, см. в разделе 4.8.

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Эдарби® Кло

Международное непатентованное наименование: Азилсартана медоксомил+Хлорталидон

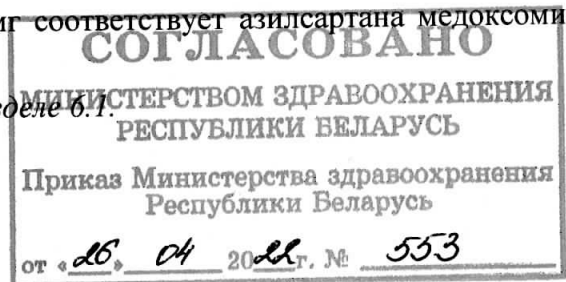
**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

1 таблетка содержит:

*Активное вещество*

40 мг/12,5 мг: азилсартана медоксомил калия 42,68 мг соответствует азилсартана медоксомилу 40 мг; хлорталидон 12,5 мг

40 мг/25 мг: азилсартана медоксомил калия 42,68 мг соответствует азилсартана медоксомилу 40 мг; хлорталидон 25 мг

*Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.***3. ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Описание*

40 мг/12,5 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета с нанесенными серыми чернилами надписями «А/С» и «40/12.5» на одной стороне.

40 мг/25 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розового цвета с нанесенными серыми чернилами надписями «А/С» и «40/25» на одной стороне.

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

Лечение артериальной гипертензии у взрослых.

Лекарственный препарат Эдарби® Кло является фиксированной комбинацией, предназначенной для лечения взрослых пациентов, уровень артериального давления которых не контролируется монотерапией с использованием азилсартана медоксомила.

**4.2 Способ применения и дозировка**Дозировка*Взрослые*

Рекомендуемая начальная доза лекарственного препарата составляет 1 таблетка дозировкой 40/12,5 мг один раз в сутки у пациентов, уровень артериального давления у которых не контролируется проводимой антигипертензивной монотерапией, такой как применение лекарственного препарата Эдарби® дозировкой 40 мг или 80 мг.

При необходимости доза может быть повышена, максимально до 1 таблетки дозировкой 40 мг/25 мг один раз в сутки.

Обычно близкий к максимальному антигипертензивный эффект достигается в течение 1-2 недель приема, а максимальный эффект достигается к 4 неделе.

#### *Особые группы пациентов*

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

Коррекция начальной дозы Эдарби® Кло у пациентов ~~пожилого возраста не требуется;~~ осторожность и тщательное медицинское наблюдение ~~рекомендованы при использовании у~~ пожилых пациентов 75 лет и старше, у которых может быть повышен риск развития нежелательных явлений (см. раздел 5.2).



##### *Почечная недостаточность*

Хлорталидон, компонент Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и анурией (см. раздел 4.3). Отсутствует опыт применения лекарственного препарата у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки. Пациенты с почечной недостаточностью легкой или средней степени (СКФ ≥30-<90 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в коррекции дозы не нуждаются.

##### *Печеночная недостаточность*

Хлорталидон, компонент Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3). Опыт применения Эдарби® Кло у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени ограничен; однако коррекция начальной дозы Эдарби® Кло у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени не требуется.

Тиазиды следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени (см. разделы 4.3 и 4.4). Незначительные изменения водно-электролитного баланса вследствие применения тиазидных диуретиков могут спровоцировать развитие печеночной комы. Рекомендован тщательный мониторинг (см. раздел 5.2).

##### *Уменьшение внутрисосудистого объема*

У пациентов с уменьшением объема циркулирующей крови или солей (например, у пациентов с рвотой, диареей или у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков) применение Эдарби® Кло следует начинать под тщательным медицинским наблюдением, только после коррекции объема циркулирующей жидкости или солей (см. раздел 4.4).

Преходящая гипотензивная реакция вследствие уменьшения объема циркулирующей крови не препятствует продолжению лечения, которое обычно можно продолжать без затруднений после стабилизации артериального давления и объема циркулирующей крови.

##### *Сердечная недостаточность*

У пациентов с артериальной гипертензией и застойной сердечной недостаточностью следует соблюдать осторожность, поскольку опыта применения Эдарби® Кло у этих пациентов нет.

##### *Пациенты негроидной расы*

Необходимости в коррекции дозы у этих пациентов нет, они обычно характеризуются как пациенты с артериальной гипертензией с низким уровнем ренина и ослабленной реакцией на блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Влияние на артериальное давление и профиль безопасности Эдарби® Кло у пациентов негроидной расы аналогичен таковым у лиц другой расовой принадлежности.

##### *Дети*

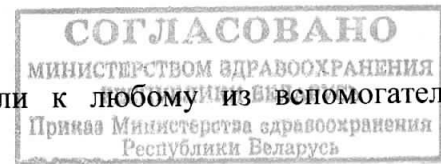
Безопасность и эффективность использования Эдарби® Кло у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

*Способ применения*

Эдарби® Кло предназначен для перорального применения независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

**4.3 Противопоказания**

- Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- Беременность (см. разделы 4.4 и 4.6)
- Тяжелая степень печеночной недостаточности
- Тяжелая степень почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- Анурия
- Рефрактерная гипонатриемия (см. разделы 4.4 и 4.8)
- Гиперкальциемия (см. разделы 4.4)
- Симптоматическая гиперурикемия (см. разделы 4.4 и 4.8)
- Одновременное применение Эдарби® Кло с лекарственными препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.5 и 5.1).

**4.4 Меры предосторожности**Двойная блокада РААС

Существуют доказательства, что комбинированное применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, БРА или алискирена не рекомендована (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия с двойной блокадой является абсолютно необходимой, то она должна проводиться только под наблюдением специалиста, а также на фоне тщательного наблюдения за функцией почек, содержанием электролитов и артериальным давлением. Не следует назначать ингибиторы АПФ вместе с БРА пациентам с диабетической нефропатией.

Активированная РААС

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

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

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

Почечная недостаточность

Хлорталидон, компонент Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. раздел 4.3). Пациенты с легкой или средней степенью почечной недостаточности в коррекции дозы не нуждаются.

Необходимо отслеживать ухудшение функции почек у пациентов с почечной недостаточностью путем периодического мониторинга уровней креатинина сыворотки и электролитов. У пациентов с почечной недостаточностью вероятность сообщений об аномально высоких показателях сывороточного креатинина более высока. У таких пациентов Эдарби® Кло следует тщательно титровать в условиях мониторинга уровня артериального давления и параметров функции почек. У пациентов со стенозом почечной артерии функция почек может ухудшаться. У пациентов с почечной недостаточностью хлорталидон следует использовать с осторожностью, поскольку он может спровоцировать развитие азотемии. При очевидном прогрессировании почечной недостаточности необходимо рассмотреть вопрос о приостановлении или прекращении терапии диуретиками.

#### Трансплантация почки

В настоящее время отсутствует опыт применения Эдарби® Кло у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки.

#### Печеночная недостаточность

Хлорталидон, компонент Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжелой печеночной недостаточности (см. раздел 4.3).

Опыт применения Эдарби® Кло у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени ограничен; однако, на основе фармакокинетических данных, коррекция начальной дозы Эдарби® Кло у пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени не требуется. Незначительные изменения водно-электролитного баланса вследствие применения тиазидных диуретиков могут спровоцировать развитие печеночной комы. По этой причине рекомендован тщательный мониторинг состояния данных пациентов (см. раздел 5.2).

#### Гипотензия у пациентов с уменьшением объема циркулирующей крови или солей

У пациентов с возможным снижением объема циркулирующей крови или солей (например, у пациентов с рвотой, диареей или у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков) применение Эдарби® Кло следует начинать под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.2). Лечение Эдарби® Кло следует начинать после коррекции объема циркулирующей крови и/или солей.

#### Первичный гиперальдостеронизм

Обычно пациенты с первичным гиперальдостеронизмом не отвечают на терапию антигипертензивными лекарственными препаратами, действующими путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому у данных пациентов использование Эдарби® Кло не рекомендовано.

#### Электролитный дисбаланс

Как и у любых пациентов, получающих диуретики, следует периодически проводить определение уровня электролитов сыворотки.

Применение тиазидов может вызвать дисбаланс жидкости или электролитов (включая гипокалиемию, гиперкальциемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Настораживающими признаками дисбаланса жидкости или электролитов являются сухость во рту, жажда, слабость, заторможенность, сонливость, беспокойство, мышечные боли или спазмы, мышечная слабость, гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные расстройства, такие как тошнота или рвота (см. раздел 4.8). Перед началом лечения Эдарби® Кло следует скорректировать водный и электролитный дисбаланс.

#### Гипокалиемия

Гипокалиемия – это дозозависимая нежелательная реакция, которая может развиваться при монотерапии хлорталидоном. Одновременное применение азилсартана медоксомила уменьшает

выраженность гипокалиемии, вызванной применением хлорталидона. Одновременное применение препаратов дигиталиса может усилить нежелательные эффекты гипокалиемии. Перед началом лечения Эдарби® Кло гипокалиемию следует скорректировать.

#### Гиперкалиемия

Азилсартана медоксомил, компонент Эдарби® Кло, антагонист рецепторов ангиотензина II, может стать причиной развития гиперкалиемии. Хотя случаев развития клинически значимой гиперкалиемии при использовании Эдарби® Кло зафиксированно не было, факторами риска развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность и/или сердечная недостаточность, а также сахарный диабет. Калийсберегающие диуретики, препараты калия или заменители соли, содержащие калий, следует применять с осторожностью при одновременном приеме с Эдарби® Кло (см. раздел 4.5).

#### Гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз

Было показано, что тиазиды вызывают развитие гипонатриемии. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов со стойкой гипонатриемией (см. раздел 4.3). Дефицит хлоридов обычно слабо выражен и не требует лечения.

#### Гиперкальциемия

Тиазиды способны уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать периодическое и легкое повышение уровня сывороточного кальция при отсутствии известных нарушений метаболизма кальция. Выраженная гиперкальциемия может быть признаком латентного гиперпаратиреоза. Перед проведением исследования функции паращитовидных желез применение тиазидов следует прекратить. Эдарби® Кло не следует использовать у пациентов с гиперкальциемией (см. раздел 4.3).

#### Гипомагниемия

Было показано, что тиазиды усиливают выведение с мочой магния, что может вызвать развитие гипомагниемии (см. раздел 4.5).

#### Стеноз аортального и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при использовании других лекарственных препаратов, вызывающих расширение сосудов или уменьшение объема циркулирующей крови, особая осторожность требуется у пациентов со стенозом аортального или митрального клапана, а также с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

#### Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидами может нарушить толерантность к глюкозе, в связи с чем может потребоваться коррекция дозы инсулина или противодиабетического лечения. Во время лечения тиазидами может проявиться латентный сахарный диабет. С лечением тиазидными диуретиками ассоциировалось повышение уровней холестерина и триглицеридов.

#### Гиперурикемия

У некоторых пациентов, получающих хлорталидон или другие диуретики, может наблюдаться развитие гиперурикемии или обострение подагры. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с симптоматической гиперурикемией (см. раздел 4.3).

#### Беременность

Эдарби® Кло нельзя принимать во время беременности (см. раздел 4.3).

Не следует назначать БРА во время беременности. Если только продолжение терапии БРА не является жизненно необходимым, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативную антигипертензивную терапию, которая имеет доказанный профиль безопасности для применения при беременности. В случае диагностирования беременности следует немедленно отменить лечение БРА, и, при необходимости, начать альтернативное

9344 - 2019

лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Не следует использовать диуретики для лечения отеков или артериальной гипертензии при беременности (см. раздел 4.6).

#### Литий

Как и в отношении других БРА, применение лития в комбинации с Эдарби® Кло не рекомендовано (см. раздел 4.5).



#### Дети

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

#### Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида, могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают снижение остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При проявлении симптомов необходимо как можно скорее прекратить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или на пенициллин в анамнезе.

### **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

*Одновременное применение не рекомендуется*

#### Литий

Сообщалось об обратимом повышении концентрации сывороточного лития и токсичности при одновременном применении лития и ингибиторов АПФ. Аналогичный эффект может наблюдаться при применении БРА. Почечный клиренс лития под действием диуретиков, таких как хлорталидон, снижается, повышая риск развития литиевой токсичности.

В связи с отсутствием опыта одновременного применения Эдарби® Кло и препаратов лития их комбинирование не рекомендовано. Если применение этой комбинации считается необходимым, следует проводить мониторинг сывороточных уровней лития.

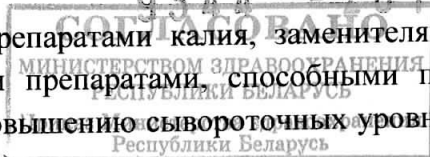
*Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении*

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

При одновременном применении БРА и НПВС (т.е., селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (>3 г/сутки) и неселективных НПВС) может наблюдаться ослабление антигипертензивного эффекта. Более того, у пациентов пожилого возраста, пациентов со снижением объема циркулирующей крови (включая пациентов, получающих лечение диуретиками) или пациентов с нарушениями функции почек сочетанное применение БРА и НПВС может привести к ухудшению почечной функции (в том числе к возможной острой почечной недостаточности) и повышению уровня сывороточного калия. Поэтому в начале лечения рекомендуется провести адекватную гидратацию и мониторинг функции почек.

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

На основе опыта применения других лекарственных препаратов, оказывающих влияние на



РААС, одновременное применение Эдарби® Кло с препаратами калия, заменителями соли, содержащими калий, или с другими лекарственными препаратами, способными повышать уровни калия (например, гепарин), может привести к повышению сывороточных уровней калия у пациентов с артериальной гипертензией (см. раздел 4.4).

#### Дигиталис

Одновременное применение препаратов дигиталиса может усилить нежелательные реакции гипокалиемии (см. раздел 4.4).

#### *Дополнительная информация*

##### *Эдарби® Кло*

Согласно данным клинических исследований двойная блокада РААС посредством комбинированного применения ингибиторов АПФ, БРА или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с монотерапией лекарственным препаратом, воздействующим на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Фармакокинетика азилсартана медоксомила и хлорталидона при совместном применении не изменяется.

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

##### *Азилсартана медоксомил*

Не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий в исследованиях азилсартана медоксомила или азилсартана при применении с амлодипином, антацидами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибуридом, кетоконазолом, метформином и варфарином.

Азилсартана медоксомил является пролекарством, которое быстро гидролизуется эстеразами до действующего вещества азилсартан в желудочно-кишечном тракте и/или во время всасывания (см. раздел 5.2). Исследования *in vitro* показали, что взаимодействия на основе ингибирования эстеразы являются маловероятными.

##### *Хлорталидон*

Диуретики усиливают эффект курареподобных препаратов и антигипертензивных препаратов (например, гуанетидин, метилдопа, бета-блокаторы, вазодилататоры, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и БРА).

Гипокалиемический эффект хлорталидона может усиливаться применением кортикостероидов, АКТГ,  $\beta_2$ -агонистов, амфотерицина и карбеноксолон.

##### Аллопуринол

Одновременное применение хлорталидона может повышать частоту возникновения реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

##### Амантадин

Хлорталидон способен повышать риск развития нежелательных эффектов, вызванных применением амантадина.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) могут повышать биодоступность хлорталидона путем снижения перистальтики желудочно-кишечного тракта и скорости эвакуации содержимого желудка.

Противодиабетические лекарственные препараты (препараты для перорального применения и

9344 - 2019

инсулин)

Может потребоваться коррекция дозы противодиабетических лекарственных препаратов.

Соли кальция

Фармакологические эффекты как солей кальция, так и витамина D могут быть повышены до клинически значимых уровней в случае назначения вместе с хлорталидоном.

Циклоспорин

Одновременное лечение циклоспорином может повысить риск развития гиперурикемии и осложнений, характерных для подагры.

Колестирамин

В присутствии анионообменных смол всасывание хлорталидона может нарушаться. Возможно снижение фармакологического эффекта.

Цитотоксические лекарственные препараты

Одновременное применение цитотоксических лекарственных препаратов (например, циклофосфида, метотрексата) может снизить их выведение почками и усилить их миелосупрессивные эффекты.

Диазоксид

Хлорталидон может усилить гипергликемический эффект диазоксид.

**4.6 Период беременности и грудного вскармливания**Беременность

Эдарби® Кло не следует применять во время беременности (см. раздел 4.3 и 4.4):

- Лечение БРА во время первого триместра беременности не рекомендовано (см. раздел 4.4).
- Лечение БРА во время второго и третьего триместров беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).
- Лечение тиазидами во время беременности противопоказано (см. разделы 4.3 и 4.4).

Клинические данные о применении Эдарби® Кло у беременных женщин отсутствуют. Испытания на животных демонстрируют репродуктивную токсичность.

Азилсартана медоксомил

Убедительные эпидемиологические данные о риске тератогенности в результате экспозиции ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности не были получены, однако незначительное повышение риска нельзя исключить. Хотя контролируемые эпидемиологические данные относительно риска применения БРА отсутствуют, подобный риск может иметь место для данного класса лекарственных препаратов. Если необходимо продолжить терапию БРА, то пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативную антигипертензивную терапию, которая имеет доказанный профиль безопасности при применении у беременных. В случае диагностирования беременности следует немедленно прекратить лечение БРА и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Терапия БРА во время второго и третьего триместров беременности вызывает развитие фетотоксичности у человека (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и токсичности у новорожденных (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

Если лекарственный препарат применяли во втором триместре беременности, рекомендуется проведение ультразвукового исследования для определения функции почек и окостенения костей черепа у плода.

Следует вести тщательное наблюдение за младенцами, матери которых применяли БРА, на



предмет развития артериальной гипотензии (см. раздел 4.3 и 4.4).

#### Хлорталидон

Не следует использовать диуретики для лечения отеков или артериальной гипертензии при беременности, поскольку их применение может быть связано с гиповолемией, увеличением вязкости крови и нарушением плацентарного кровотока. Такие диуретики, как хлорталидон, проникают через плацентарный барьер и попадают в пуповинную кровь. Были получены сообщения о подавлении деятельности костного мозга плода, тромбоцитопении, желтухе плода и новорожденного, которые были связаны с применением тиазидоподобных диуретиков.



#### Грудное вскармливание

Информации о применении Эдарби® Кло и азилсартана медоксомила во время грудного вскармливания нет. Однако хлорталидон проникает в грудное молоко, и поэтому применение Эдарби® Кло во время грудного вскармливания не рекомендовано. Во время грудного вскармливания предпочтительно применение альтернативного лечения с более доказанным профилем безопасности, особенно в случае грудного вскармливания новорожденного или недоношенного ребенка.

#### Фертильность

Нет данных о влиянии Эдарби® Кло на фертильность у человека. Доклинические исследования продемонстрировали, что азилсартана медоксомил не оказывает воздействия на фертильность у самцов и самок крыс.

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами**

На основании фармакодинамических свойств Эдарби® Кло считается, что он оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При этом в условиях применения любых антигипертензивных препаратов следует принимать во внимание возможность развития головокружения или утомляемости.

#### **4.8 Побочное действие**

##### Обзор профиля безопасности

Безопасность Эдарби® Кло оценивали в рамках клинических исследований с участием пациентов, которые получали лечение в течение 52 недель. В рамках этих исследований нежелательные реакции, которые были связаны с лечением Эдарби® Кло, были в основном легкой и средней степени тяжести.

Самой частой нежелательной реакцией было повышение уровня креатинина в крови. Данные повышения уровня креатинина в крови носили дозозависимый характер и, в основном, являлись временными или непрогрессирующими в процессе лечения и обратимыми после прекращения лечения. Частота возникновения нежелательных реакций, связанных с лечением Эдарби® Кло, не зависела от пола, возраста или расовой принадлежности.

##### Клиническое исследование

В рамках краткосрочных исследований профиль безопасности был сопоставим с активными препаратами сравнения и не показал клинически значимых различий в неоднородных подгруппах, отличавшихся по возрасту, полу и расовой принадлежности. При применении Эдарби® Кло пациентами, уровень артериального давления у которых не контролировался адекватно с помощью азилсартана медоксомила 40 мг, общий профиль безопасности Эдарби® Кло дозировкой 40 мг/12,5 мг был аналогичен профилю безопасности азилсартана медоксомила 40 мг. Эдарби® Кло 40 мг/25 мг также был безопасен и хорошо переносился, хотя более часто наблюдались повышение уровня креатинина в крови, головная боль и головокружение в

9344 - 2019

сочетании с большим снижением артериального давления. В рамках долгосрочного исследования безопасности с участием пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести наблюдаемые нежелательные реакции, связанные с лечением Эдарби® Кло, были схожи с нежелательными явлениями, связанными с лечением Хр-олмесартана медоксомилом/гидрохлоротиазидом.

Исследования результатов лечения для сердечно-сосудистой системы показали, что долгосрочное лечение хлорталидоном снижает риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

#### Табулированный перечень нежелательных реакций

Ниже представлены обобщенные данные всех клинических исследований 3 фазы в отношении нежелательных реакций, которые представлены согласно системно-органным классам и терминам предпочтительного употребления. По частоте развития нежелательные реакции распределены следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Внутри каждой группы частота развития нежелательные реакции представлена в порядке уменьшения их серьезности.

| Системно-органный класс                                       | Частота     | Нежелательная реакция  |
|---|-------------|--|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы            | Нечасто     | Анемия   |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания                 | Часто       | Повышение уровня мочевой кислоты в крови, гиперурикемия  |
|   | Нечасто     | Гипокалиемию, повышение уровня калия в крови, гипонатриемия, снижение уровня натрия в крови, подагра |
| Нарушения со стороны нервной системы                          | Часто       | Головокружение, постуральное головокружение  |
|   | Нечасто     | Синкопальное состояние, парестезия   |
| Нарушения со стороны сосудов                                  | Часто       | Гипотензия   |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта               | Часто       | Диарея, тошнота  |
|   | Нечасто     | Рвота  |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки               | Нечасто     | Сыпь, зуд  |
| Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани | Часто       | Мышечные спазмы  |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения               | Часто       | Утомляемость   |
| Лабораторные и  | Очень часто | Повышение уровня   |

9344-2019

|                         |         |   |
|-------------------------|---------|---|
| инструментальные данные | Часто   | креатинина в крови  |
|                         | Нечасто | Повышение уровня мочевины в крови<br>Повышение уровня глюкозы в крови |



Дополнительная информация по отдельным действующим веществам

Во время лечения Эдарби® Кло могут развиваться нежелательные реакции, наблюдавшиеся во время применения каждого из действующих веществ по отдельности, но не отмеченные в клинических исследованиях.

*Азилсартана медоксомил*

Помимо нежелательных реакций, отмеченных выше при использовании Эдарби® Кло, при использовании азилсартана медоксомила сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

о периферических отеках, мигрени и повышении уровня креатинфосфокиназы в крови сообщалось как о нечастых нежелательных реакциях.

О случаях почечной недостаточности редко сообщалось в течении клинических исследований. Редко может развиваться серьезный отек Квинке (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

*Хлорталидон*

В дополнение к нежелательным реакциям, перечисленным выше для Эдарби® Кло, следующие нежелательные реакции были отмечены при использовании хлорталидона:

| Системно-органный класс  | Частота     | Нежелательная реакция  |
|--|-------------|--|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | Редко       | Тромбоцитопения, лейкопения агранулоцитоз, эозинофилия                   |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания                                  | Очень часто | Увеличение уровня липидов в крови  |
|  | Часто       | Гипомагниемия  |
|  | Редко       | Гиперкальциемия, глюкозурия, ухудшение состояния метаболизма при диабете |
|  | Очень редко | Гипохлоремический алкалоз  |
| Нарушения со стороны нервной системы   | Редко       | Головная боль  |
| Нарушения со стороны сердца  | Часто       | Постуральная гипотензия  |
|  | Редко       | Аритмия  |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Редко       | Аллергический отек легких  |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта                                | Часто       | Потеря аппетита, незначительное желудочно-                               |

9344 - 2019

|   |                    |  |
|---|--------------------|--|
|   | Редко              | кишечное расстройство<br>Запор, боль в желудке<br>Панкреатит |
|   | Очень редко        |  |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей            | Редко              | Внутрипеченочный холестаз или желтуха                        |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки               | Часто              | Крапивница   |
|   | Редко              | Фотосенсибилизация, кожный васкулит                          |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей              | Редко              | Аллергический интерстициальный нефрит                        |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы | Часто              | Импотенция   |
| Нарушения со стороны органа зрения                            | Частота неизвестна | Хориоидальный выпот  |

#### Описание отдельных нежелательных реакций

О нарушении функции почек и почечной недостаточности при повышении уровня креатинина в крови сообщалось нечасто; большинство случаев были обратимыми при лечении или после отмены Эдарби® Кло и не требовали проведения диализа.

Как и в случае с другими БРА, редко может развиваться серьезный отек Квинке (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ).

#### Лабораторные и инструментальные данные

##### *Сывороточный креатинин*

Повышение уровня креатинина в крови является известным фармакологическим эффектом блокаторов РААС, таких как БРА и ингибиторы АПФ, и связано с выраженностью снижения артериального давления. Лечение Эдарби® Кло увеличивало частоту возникновения случаев повышения креатинина в крови по сравнению с таковой при использовании азилсартана медоксомила и хлорталидона. Повышение было преходящим или не прогрессирующим и обратимым и сочеталось с выраженным снижением уровня артериального давления.

##### *Мочевая кислота*

Применение Эдарби® Кло ассоциировалось с повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке, что соответствует известным фармакологическим эффектам диуретиков. Повышение уровня мочевой кислоты находится в зависимости от дозы, увеличиваясь с повышением дозы хлорталидона, хотя сообщения о случаях развития подагры из групп, получавших лечение, поступали нечасто, даже в долгосрочных исследованиях.

##### *Гемоглобин и гематокрит*

Применение Эдарби® Кло ассоциировалось с незначительным снижением гематокрита, уровней гемоглобина и незначительным уменьшением количества эритроцитов, что соответствует известным фармакологическим эффектам ингибиторов РААС.

#### Опыт пострегистрационного применения

При использовании Эдарби® Кло о случаях развития отека Квинке сообщалось редко.

Пострегистрационных спонтанных сообщений о других нежелательных реакциях обнаружено не было.

*Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях*

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата.

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 препарата в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (см. раздел «Информацию о нежелательных реакциях направлять по адресу»).

#### 4.9 Передозировка

Информация о случаях передозировки Эдарби® Кло у человека ограничена.

*Азилсартана медоксомил*

Исходя из фармакологических эффектов, основным проявлением передозировки азилсартана медоксомила вероятно будет симптоматическая артериальная гипотензия и головокружение. В процессе проведения контролируемых клинических исследований среди здоровых добровольцев однократные дозы до 320 мг Эдарби® в сутки применялись в течение 7 дней и хорошо переносились.

В случае развития симптоматической гипотензии следует проводить поддерживающее лечение и мониторинг показателей жизненно важных функций. Азилсартан не выводится из организма путем проведения диализа.

*Хлорталидон*

Симптомами передозировки хлорталидона являются тошнота, слабость, головокружение и нарушения электролитного баланса. Специфического антидота не существует, но рекомендуется промывание желудка с последующей поддерживающей терапией. Следует проводить мониторинг артериального давления и водно-электролитного баланса и принимать соответствующие меры по их коррекции. Может быть показано внутривенное введение жидкости и электролитов.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамика

**Фармакотерапевтическая группа:** антагонисты ангиотензина II и диуретики.

**Код АТХ:** C09DA09.

Эдарби® Кло представляет собой комбинацию двух антигипертензивных препаратов с комплементарными механизмами контроля артериального давления: пролекарство азилсартана медоксомил, антагонист рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1), и тиазидоподобный диуретик хлорталидон.

**Механизм действия**

Азилсартана медоксомил является пролекарством для перорального приема, которое быстро конвертируется эстеразами в желудочно-кишечном тракте и/или во время всасывания в действующее вещество, азилсартан, который является селективным антагонистом ангиотензина II, блокируя его связывание с рецептором AT1 во множестве тканей (см. раздел 5.2). Ангиотензин II является основным прессорным агентом РААС, эффектами которого являются

9344 - 2019

СОГЛАСОВАНО  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

сужение сосудов, стимуляция синтеза и выделения альдостерона, стимуляция сердечной деятельности и почечная реабсорбция натрия.

Блокада рецептора АТ1 ингибирует отрицательную обратную связь между ангиотензином II и секрецией ренина, но возникающие в результате повышение активности ренина плазмы и уровня циркулирующего ангиотензина II не преодолевают антигипертензивный эффект азилсартана.

Хлорталидон вызывает диурез с повышенным выведением натрия и хлорида. Точкой его приложения является начальная извитая часть дистального канальца нефрона. Диуретический эффект хлорталидона обусловлен подавлением реабсорбции натрия посредством ингибирования реабсорбции  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  через антагонизм с котранспортером  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$  в этой точке, что приводит к усилению выведения натрия и воды.

#### Клиническая эффективность

Близкое к аддитивному снижение артериального давления, вызванное отдельными компонентами, наблюдалось в рамках терапевтического диапазона доз и сохранялось в течение 24 часов.

В рамках многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, контролируемого активным препаратом сравнения факториального исследования с параллельными группами.

1714 пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией средней и тяжелой степени тяжести были рандомизированы на 11 групп сравнения относительного влияния на артериальное давление Эдарби® Кло и соответствующих компонентов в режиме монотерапии без титрования. Комбинированное лечение Эдарби® Кло привело к значимо большему снижению систолического и диастолического артериального давления по сравнению с соответствующими видами монотерапии согласно клиническому измерению артериального давления. Амбулаторное мониторирование артериального давления (АМАД) уровня АД в период остаточного эффекта (через 22-24 часа после приема дозы) показало аналогичные результаты.

Таблица 1. Среднее изменение относительно исходного значения клинического систолического/диастолического артериального давления (мм рт. ст.) через 8 недель

| Хлорталидон,<br>мг | Азилсартана медоксомил, мг |           |                  |           |
|--------------------|----------------------------|-----------|------------------|-----------|
|                    | 0                          | 20        | 40               | 80        |
| 0                  | Не применимо               | -20 / -7  | -23 / -9         | -24 / -10 |
| 12,5               | -21 / -7                   | -34 / -14 | <b>-37 / -16</b> | -37 / -17 |
| 25                 | -27 / -9                   | -37 / -16 | <b>-40 / -17</b> | -40 / -19 |

В рамках многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, контролируемого активным препаратом сравнения исследования с параллельными группами с участием пациентов с артериальной гипертензией 2 или 3 степени, у которых артериальное давление не контролировалось адекватно при терапии азилсартана медоксомилом 40 мг, целевое клиническое систолическое артериальное давление (<140 мм рт. ст. для общей популяции и <130 мм рт. ст. для пациентов с диабетом или хронической болезнью почек) было достигнуто у 63% пациентов, получавших лечение азилсартана медоксомилом и хлорталидоном 40 мг/12,5 мг, и у 78% пациентов, получавших лечение азилсартана медоксомилом и хлорталидоном 40 мг/25 мг, по сравнению с 35% пациентов, по-прежнему получавших лечение азилсартана медоксомилом 40 мг. После начального лечения Эдарби® 40 мг в течение 4 недель лечение Эдарби® Кло пациентов, артериальное давление которых осталось равным или выше 140 мм рт. ст., привело к снижению систолического/диастолического артериального давления на 15,8/7,7

9344 - 2019

мм рт. ст. (40/12,5 мг) и 21,1/10,3 мм рт. ст. (40 мг/25 мг) по сравнению с пациентами, которые по прежнему принимали азилсартана медоксомил 40 мг 6,4/3,4 мм рт. ст. В рамках двух рандомизированных, двойных слепых исследований с титрованием азилсартана медоксомил и хлорталидон привели к большему снижению систолического и диастолического артериального давления по сравнению с олмесартана медоксомилом/гидрохлоротиазидом у пациентов с артериальной гипертензией средней и тяжелой степени.

Эффект снижения артериального давления после приема Эдарби® Кло сохранялся в течение 24 часов, при этом наибольший антигипертензивный эффект Эдарби® Кло наблюдался в течение 1-2 недели применения Эдарби® Кло и поддерживался до 12 месяцев исследования.

Прием Эдарби® Кло приводил к надежному снижению всех параметров артериального давления в разнообразных подгруппах, отличающихся по возрасту, полу и расовой принадлежности. В частности, у пациентов негроидной расы лечение Эдарби® Кло приводило к снижению артериального давления, которое в целом было сходным с общей популяцией, несмотря на известную менее выраженную реакцию на блокаду РААС у этой популяции.

#### Влияние на сердечную реполяризацию

Было выполнено тщательное исследование интервала QT/QTc, чтобы изучить потенциал азилсартана медоксомила относительно увеличения интервала QT/QTc у здоровых субъектов. При использовании 320 мг азилсартана медоксомила увеличение интервала QT/QTc отмечено не было.

#### Дополнительная информация

В рамках двух больших рандомизированных, контролируемых исследований ONTARGET и VA NEPHRON-D исследовали применение комбинации ингибитора АПФ с БРА.

ONTARGET – это исследование, в котором участвовали пациенты с сердечно-сосудистым или цереброваскулярным заболеванием в анамнезе или сахарным диабетом 2 типа в сочетании с признаками поражения органов-мишеней. VA NEPHRON-D – это исследование с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования не показали значительного благоприятного действия на результаты лечения со стороны почек и/или сердечно-сосудистой системы и смертность, при этом наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острого почечного повреждения и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты являются также релевантными для других ингибиторов АПФ и БРА.

Поэтому не следует назначать ингибиторы АПФ вместе с БРА пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE – это исследование, предназначенное для оценки пользы добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или БРА у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек, сердечно-сосудистым заболеванием или их сочетанием. Это исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии и инсульт наблюдались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо, и более часто сообщалось о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях (гиперкалиемия, гипотензия и почечная дисфункция) в группе алискирена, чем в группе плацебо.

## **5.2 Фармакокинетика**

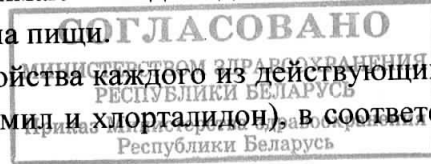
Одновременное применение азилсартана 80 мг и хлорталидона 25 мг один раз в сутки в течение 7 дней не влияет на фармакокинетику обоих веществ у здоровых субъектов.

После перорального приема таблетки с фиксированной дозировкой максимальная концентрация

хлорталидона в плазме ( $C_{\max}$ ) на 45% выше по сравнению с применением хлорталидона и азилсартана в виде отдельных таблеток. Степень всасывания, которая определяется как площадь под кривой (AUC), азилсартана и хлорталидона после приема Эдарби® Кло аналогична степени всасывания азилсартана и хлорталидона, когда их принимают в виде отдельных таблеток.

Эдарби® Кло можно принимать во время или вне приема пищи.

В данном разделе приведены фармакокинетические свойства каждого из действующих веществ, входящих в состав Эдарби® Кло (азилсартана медоксомил и хлорталидон), в соответствии с их инструкциями по медицинскому применению.



### Всасывание

#### *Азилсартана медоксомил*

После перорального приема азилсартана медоксомил подвергается быстрому гидролизу до азилсартана, активного метаболита, в желудочно-кишечном тракте во время всасывания. Азилсартана медоксомил не обнаруживается в плазме после перорального приема. Исследования *in vitro* показывают, что в процессах гидролиза в кишечнике и печени участвует фермент карбоксиметиленбутенолидаза. Также в гидролизе азилсартана медоксомила до азилсартана участвуют плазматические эстеразы.

Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана после приема азилсартана медоксомила составляет приблизительно 60%. После перорального приема азилсартана медоксомила максимальная концентрация азилсартана достигается в течение 1,5-3 часов ( $T_{\max}$ ). Прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана (см. раздел 4.2).

#### *Хлорталидон*

Расчетная биодоступность хлорталидона через 8-12 часов после приема составляет около 64%. В условиях приема многократных ежедневных доз 50 мг средняя равновесная концентрация 7,2 мкг/мл (21,2 мкмоль/л), определявшаяся по окончании 24-часового интервала между дозами, достигалась через 1-2 недели.

### Распределение

#### *Азилсартана медоксомил*

Объем распределения азилсартана составляет около 16 литров. Азилсартан прочно связывается с белками плазмы (>99%), преимущественно с сывороточным альбумином. Степень связывания азилсартана с белками сохраняется постоянной при плазменных концентрациях азилсартана значительно выше тех, которые достигаются после использования рекомендованных доз.

#### *Хлорталидон*

В цельной крови хлорталидон связывается преимущественно с карбоангидразой эритроцитов. В плазме *in vitro* примерно 76% хлорталидона связано с белками плазмы, преимущественно с альбумином.

Хлорталидон проникает через плацентарный барьер и попадает в грудное молоко. У матерей, которые получали 50 мг хлорталидона в сутки до и после родов, уровни хлорталидона в цельной крови плода составляли 15% от уровней хлорталидона в крови матерей. Концентрации хлорталидона в амниотической жидкости и в грудном молоке составляют примерно 4% от соответствующего уровня в крови матери.

### Метаболизм

#### *Азилсартана медоксомил*

Азилсартан метаболизируется до двух основных метаболитов. Главный метаболит в плазме образуется путем О-дезалкилирования и называется метаболитом М-II, второстепенный метаболит М-I образуется путем декарбоксилирования. Системная экспозиция главного и второстепенного метаболитов у человека примерно составляет 50% и менее 1%, соответственно,



9344 - 2019

по сравнению с азилсартаном. М-I и М-II не участвуют в фармакологической активности Эдарби® Кло. Основным ферментом, отвечающим за метаболизм азилсартана, является CYP2C9.

#### Хлорталидон

Второстепенным путем выведения хлорталидона является метаболизм и печеночное выведение в желчь. В течение 120 часов около 70% от дозы экскретируется в мочу и кал, преимущественно в неизменной форме.



#### Выведение

##### *Азилсартана медоксомил*

После приема пероральной дозы <sup>14</sup>C-меченого азилсартана медоксомила примерно 55% радиоактивного вещества было обнаружено в кале и примерно 42% в моче, при этом 15% дозы, выделяемой с мочой, было выведено в виде азилсартана. Период полувыведения азилсартана составляет примерно 11 часов, а почечный клиренс составляет приблизительно 2,3 мл/мин. Стационарные уровни азилсартана достигаются в течение 5 дней, при этом накопления в плазме при повторном разовом ежедневном введении не происходит.

#### Хлорталидон

Хлорталидон выводится из цельной крови и плазмы с периодом полувыведения, составляющим в среднем 50 часов. В условиях длительного приема период полувыведения не изменяется. Основная часть от всосавшейся дозы хлорталидона выводится почками со средним клиренсом 60 мл/мин.

#### Линейность/нелинейность

##### *Азилсартана медоксомил*

В диапазоне доз азилсартана медоксомила от 20 до 320 мг после приема разовых или многократных доз установлена зависимость экспозиции азилсартана от принятой дозы.

#### Хлорталидон

Для доз 25 мг и 50 мг значения  $C_{max}$  в среднем равны соответственно 1,5 мкг/мл (4,4 мкмоль/л) и 3,2 мкг/мл (9,4 мкмоль/л). Для доз до 100 мг наблюдается пропорциональное увеличение AUC.

#### Особые группы

##### Дети

Фармакокинетику азилсартана медоксомила исследовали у детей с артериальной гипертензией в возрасте от 4 до 16 лет. Однако безопасность и эффективность у детей не установлена.

Фармакокинетика хлорталидона у детей младше 18 лет не изучалась.

##### Пожилые люди

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

Выведение хлорталидона у пожилых пациентов более медленное, чем у здоровых молодых людей, хотя всасывание одинаковое. Поэтому применять Эдарби® Кло у очень пожилых пациентов (>75 лет) следует с осторожностью (см. раздел 4.2).

##### Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени общая экспозиция азилсартана (AUC) была увеличена на +30%, +25% и +95% соответственно. У пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, которые находились на диализе, увеличения не наблюдалось (+5%). Отсутствуют клинические данные о пациентах с тяжелой степени почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и терминальной хронической почечной недостаточностью (см. раздел 4.2). Азилсартан не выводится из системного кровотока при проведении гемодиализа

Основная часть от всосавшейся дозы хлорталидона выводится почками; однако дисфункция

9344 - 2019

почек не влияет на фармакокинетику хлорталидона. Фактором, ограничивающим скорость выведения хлорталидона из крови или плазмы, скорее всего, является аффинность лекарственного препарата к карбоангидразе эритроцитов. В результате не требуется коррекция дозы Эдарби® Кло у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени (СКФ  $\geq 30$ - $< 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).



#### Печеночная недостаточность

Использование азилсартана медоксомила более 5 дней у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) тяжести печеночной недостаточностью приводило к небольшому увеличению экспозиции азилсартана (AUC увеличивалось в 1,3-1,6 раза). Фармакокинетика азилсартана у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности не изучалась. Фармакокинетика хлорталидона у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась. Прием Эдарби® Кло противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.2).

#### Пол

Фармакокинетика азилсартана у мужчин и женщин значительно не отличается. Согласно популяционному фармакокинетическому анализу пациентов с артериальной гипертензией, принимавших Эдарби® Кло, экспозиция ( $C_{max}$  и AUC) у пациентов мужского пола была ниже, чем у пациентов женского пола ( $< 30\%$ ). Эти различия в фармакокинетике не являются клинически значимыми.

Необходимость в коррекции дозы в зависимости от пола пациента отсутствует.

#### Расовая принадлежность

Фармакокинетика азилсартана у пациентов европеоидной и негроидной расы значительно не отличается. Согласно популяционному фармакокинетическому анализу пациентов с артериальной гипертензией, принимавших Эдарби® Кло, расовая принадлежность не влияла на фармакокинетику азилсартана и хлорталидона.

Необходимость в коррекции дозы в зависимости от расовой принадлежности пациента отсутствует.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол

Фумаровая кислота

Натрия гидроксид

Гипролоза

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Титана диоксид

Краситель железа оксид красный

Гипромеллоза 2910

Тальк

Макрогол 8000

Чернила серые F1 очищенные для маркировки

### **6.2 Несовместимость**

Не применимо.

**6.3 Срок годности**

3 года.

**6.4 Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Особые температурные условия хранения не требуются. Хранить в недоступном для детей месте. Не использовать по истечении срока годности.

**6.5 Упаковка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

По 14 таблеток в Ал/Ал блистер, 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**6.6 Особые указания по применению и меры предосторожности при утилизации**

Особых указаний нет.

Любое неиспользованное количество лекарственного препарата или его отходов следует уничтожать в соответствии с местными требованиями.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

АО «Нижфарм», Российская Федерация, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7  
тел.: (831) 278-80-88  
факс: (831) 430-72-28  
e-mail: [med@stada.ru](mailto:med@stada.ru)

**8. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Такеда Айлэнд Лимитед  
Брэй Бизнес Парк  
Килраддери, Гр. Уиклоу  
Ирландия

***Претензии потребителей на территории Республики Беларусь направлять по адресу:***

АО «Нижфарм», Российская Федерация 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7  
тел.: (831) 278-80-88  
факс: (831) 430-72-28  
e-mail: [med@stada.ru](mailto:med@stada.ru)

***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](mailto:rcpl@rceth.by)

**Данный листок-вкладыш в последний раз пересмотрен**