

## **Состав**

*действующие вещества:* azilsartan medoxomil, chlorthalidone.

1 таблетка содержит азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила) и хлорталидона 12,5 мг

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), целлюлоза микрокристаллическая, кислота фумаровая, натрия гидроксид, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, магния стеарат, гипромеллоза 2910, тальк, титана диоксид (Е 171), железа оксид красный (Е172), полиэтиленгликоль 8000, чернил серые F1.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки светло-розового цвета, круглой формы, покрытые пленочной оболочкой, с надписью «А / С» и «40 / 12,5" с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ C09D A09.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.* Действующие вещества препарата ЕдарбиКлор® влияют на два отдельных механизмы, задействованные в регулировании кровяного давления.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют прежде всего на дистальную часть канальцев почек (начальный отдел канальцев), подавляя реабсорбцию ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na + Cl-) и способствуя реабсорбции Ca ++ (с помощью неизвестного механизма).

Повышенное выведение Na + и воды в кортикальной уборочной трубочки и / или увеличение скорости потока приводит к повышению секреции и выведения K + и H +.

*Азилсартана медоксомил.* Ангиотензин II образуется из ангиотензина I в результате реакции, катализируемой ангиотензин-превращающего фермента (АПФ, киназа II). Ангиотензин II является основным прессорным агентом ренин-

ангиотензиновой системы, который влияет на сужение сосудов, стимуляцию синтеза и высвобождения альдостерона, сердечную стимуляцию и почечную реабсорбцию натрия. Азилсартана медоксомил - это пероральный препарат, который во время абсорбции быстро превращается под влиянием эстераз в активное вещество азилсартан.

Азилсартан блокирует сосудосуживающее и альдостерон-секреторное действие ангиотензина II благодаря селективному блокированию связывания ангиотензина II с рецептором AT1 во многих тканях, таких как гладкая мускулатура сосудов и надпочечников. Таким образом, его действие не зависит от путей синтеза ангиотензина II.

Рецептор AT2 также присутствует во многих тканях, однако данных о связи этого рецептора с сердечно-сосудистым гомеостазом нет. Азилсартан имеет сродство к рецептору AT1, что в 10000 раз выше по сравнению с рецептором AT2.

Блокада ренин-ангиотензиновой системы с помощью ингибиторов АПФ, которые ингибируют биосинтез ангиотензина II из ангиотензина I, широко применяется в лечении артериальной гипертензии. Ингибиторы АПФ также ингибируют распад брадикинина - реакция, которая катализируется АПФ. Поскольку азилсартан не ингибируется АПФ (киназа II), он не должен влиять на уровне брадикинина. До сих пор неизвестно, является ли указанная разница клинически релевантной. Азилсартан не связывается и не блокирует другие рецепторы или ионные каналы, которые важны для сердечно-сосудистой регуляции.

Блокада рецептора ангиотензина II ингибирует отрицательную обратную связь ангиотензина II с секрецией ренина. Как следствие, повышение активности ренина в плазме крови и уровне циркулирующего в крови ангиотензина II не ослабляют действие азилсартана на кровяное давление.

*Хлорталидон.* Хлорталидон вызывает диурез с повышенной экскреции натрия и хлора. Место действия хлорталидона - дистальная часть канальцев почек (начальный отдел канальцев) из-за подавления реабсорбции ионов NaCl (противодействуя котранспортеру Na + Cl-) и содействие реабсорбции Ca ++ (с помощью неизвестного механизма). Повышенное выведение Na + и воды в кортикальной уборочной трубочки и / или увеличение скорости потока приводит к повышению секреции и выведения K + и H +. Диуретическое действие хлорталидона приводит к снижению объема экстрацеллюлярной жидкости, объема плазмы, сердечного выброса, общего обменного натрия, скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока. Несмотря на то, что механизм действия хлорталидона и связанных с ним лекарственных средств не является полностью исследованным, считают, что гипонатриемия и гиповолемия является

основой его антигипертензивного действия.

## **Фармакокинетика**

После перорального применения препарата ЕдарбиКлор® азилсартан и хлорталидон достигают своих пиковых концентраций в плазме через 3 и 1 час соответственно. Скорость,  $C_{max}$  (максимальная концентрация в плазме),  $T_{max}$  (время достижения максимальной концентрации) и степень поглощения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») азилсартана подобны при применении отдельно или с хлорталидоном. AUC поглощения хлорталидона подобна при применении отдельно или с азилсартана медоксомилом; однако показатель  $C_{max}$  хлорталидона в препарате ЕдарбиКлор® есть на 45-47% выше.

Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на биодоступность азилсартана или хлорталидона, которые являются составными препарата ЕдарбиКлор®.

### Абсорбция

*Азилсартана медоксомил.* Азилсартана медоксомил - это лекарственное средство для перорального применения, при абсорбции быстро превращается под влиянием эстераз в активное вещество азилсартан.

Азилсартана медоксомил не прослеживается в плазме крови после перорального применения. Пропорциональность дозы в экспозицию была установлена для азилсартана в диапазоне доз азилсартана медоксомила от 20 мг до 320 мг после однократного или многократного приема.

Расчетная биодоступность азилсартана медоксомила составляет примерно 60%. После перорального применения азилсартана медоксомила  $C_{max}$  азилсартана достигается через 1,5-3 часа. Прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана.

### Распределение

*Азилсартана медоксомил.* Объем распределения азилсартана составляет примерно 16 литров. Азилсартан интенсивно (> 99%) связывается с белками плазмы крови, главным образом, с альбумином сыворотки крови. Связывание с белками плазмы крови не изменяется в диапазоне концентраций значительно превышающих те, которые достигаются при применении в рекомендованных дозах.

У крыс минимальная радиоактивность, связанная с азилсартаном, преодолевает гематоэнцефалический барьер. Азилсартан проникает через плацентарный

барьер беременных самок крыс и распределяется в плоде.

*Хлорталидон.* В цельной крови хлорталидон главным образом связывается с карбоангидразой, которая содержится в эритроцитах. В плазме примерно 75% хлорталидона связывается с белками плазмы крови, 58% лекарственного средства связывается с альбумином. Хлорталидон преодолевает плацентарный барьер и попадает в грудное молоко. Если женщина получала 50 мг хлорталидона ежедневно до и после рождения ребенка, уровень хлорталидона в цельной крови плода составлял около 15% такого в материнской крови. Концентрации хлорталидона в амниотической жидкости и грудном молоке составили около 4% концентрации в крови матери.

### Метаболизм и выведение

*Азилсартана медоксомил.* При применении в качестве монотерапии или в комбинации с хлорталидоном период полувыведения азилсартана медоксомила из плазмы составляет 11-13 часов. Азилсартан метаболизируется до двух основных метаболитов. Основной метаболит в плазме крови образуется путем О-деалкилирования, его обозначают как метаболит М-II, в то время как вторичный метаболит образуется с помощью декарбоксилирование, его обозначают как метаболит М-I. Уровне системной экспозиции основного и вторичного метаболитов у человека составляют примерно 50% и менее 1% азилсартану соответственно. М-I и М-II не влияют на фармакологическую активность азилсартана медоксомила. Главным ферментом, который отвечает за метаболизм азилсартана, является CYP2C9.

После перорального применения азилсартана медоксомила, меченого радиоактивным изотопом  $^{14}\text{C}$ , примерно 55% выводилось из организма с калом и приблизительно 42% - с мочой. Примерно 15% препарата выводилось с мочой в неизмененном виде азилсартана. Период полувыведения азилсартана из плазмы крови составляет около 11 часов, а почечный клиренс равен примерно 2,3 мл / мин. Равновесная концентрация азилсартана достигается в течение 5 дней, и во время многократного применения препарата в режиме один раз в день аккумуляции в плазме не происходит.

*Хлорталидон.* При применении в качестве монотерапии или в комбинации с азилсартана медоксомилом период полувыведения хлорталидона из плазмы составляет 42-45 часов.

Период полувыведения после приема повторных доз остается неизмененным. Большая часть абсорбированной дозы хлорталидона выводится из организма почками, при этом средний почечный клиренс составляет 46-70 мл / мин. И наоборот, метаболизм и экскреция через печень и желчь играют

незначительную роль в выведении этого вещества. Примерно 60-70% хлорталидона выводится с мочой и калом в течение 120 часов преимущественно в неизмененном виде.

## **Показания**

Лечение артериальной гипертензии с целью снижения кровяного давления:

- у пациентов, у которых артериальное давление адекватно не контролируется монотерапией;
- в качестве начальной терапии для пациентов, нуждающихся в комбинированной антигипертензивной терапии.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата;
- анурия;
- резистентная к терапии гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия;
- тяжелые нарушения функции печени и почек (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин)
- холестаз, обструкция желчевыводящих путей;
- беременность и кормление грудью;
- не применять вместе с алискирен-содержащими средствами пациентам с сахарным диабетом;
- детский возраст;
- противопоказано женщинам, планирующим беременность.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Фармакокинетика азилсартана медоксомила и хлорталидону не изменяется при одновременном применении.

Исследование взаимодействия препарата ЕдарбиКлор® с другими лекарственными средствами не проводилось, хотя были проведены исследования взаимодействия азилсартана медоксомила и хлорталидона с другими лекарственными средствами.

*Азилсартана медоксомил.* В исследованиях с одновременным применением азилсартана медоксомила или азилсартана с амлодипином, антацидами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибуридом, кетоконазолом, метформинном, пиоглитазоном и варфарином не наблюдалось никаких

клинически значимых лекарственных взаимодействий. Таким образом, азилсартана медоксомил можно применять одновременно с этими лекарственными средствами.

Нестероидные противовоспалительные препараты, в том числе селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ингибиторы ЦОГ-2). У пациентов пожилого возраста, у пациентов с гиповолемией (включая пациентов, получающих диуретики) и у пациентов с нарушением функции почек одновременное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе селективных ингибиторов ЦОГ-2, и антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая азилсартан может приводить к ухудшению функции почек, в том числе к развитию острой почечной недостаточности. Эти эффекты являются обычно обратимыми. У пациентов, получающих препарат ЕдарбиКлор® и НПВП, необходимо периодически контролировать функцию почек.

НПВП, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, могут ослаблять антигипертензивный эффект препарата ЕдарбиКлор®.

*Двойная блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС).* Двойная блокада РАС антагонистами рецепторов ангиотензина, ингибиторами АПФ или алискиреном ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и изменений функции почек (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с монотерапией этими средствами. Большинство пациентов, которые получают комбинацию из двух ингибиторов РАС, не получают дополнительных преимуществ по сравнению с монотерапией этими средствами. Следует избегать одновременного применения ингибиторов РАС. У пациентов, получающих препарат ЕдарбиКлор® и другие средства, которые влияют на РАС, следует проводить тщательный мониторинг уровня артериального давления, состояния функции почек и содержания электролитов.

Нельзя одновременно назначать алискирен и препарат ЕдарбиКлор® пациентам с сахарным диабетом. Следует избегать применения алискирена и препарата ЕдарбиКлор® пациентам с нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл / мин).

*Хлорталидон.* Под действием диуретиков, например, хлорталидона, уменьшается почечный клиренс, что повышает его токсичность. При применении препарата ЕдарбиКлор® рекомендуется мониторинг уровня лития в организме.

*Литий.* При одновременном применении лития и антагонистов рецепторов ангиотензина II сообщалось об увеличении концентрации лития в сыворотке крови и возникновения проявлений его токсичности. Необходимо проводить мониторинг уровня лития в сыворотке крови при одновременном применении

этих препаратов.

## **Особенности применения**

### Фетотоксичность

*Азилсартана медоксомил.* Применение лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, при II и III триместров беременности приводит к ухудшению функции почек плода, увеличение заболеваемости и смертности плода и новорожденных. Олигогидрамнион, который возникает в результате этого лечения, может ассоциироваться с гипоплазией легких и деформацией костей скелета у плода. К потенциальным нежелательным явлениям у новорожденных относятся: гипоплазия черепа, анурия, артериальная гипотензия, почечная недостаточность и смерть. При обнаружении беременности следует отменить препарат ЕдарбиКлор® как можно скорее.

*Хлорталидон.* Тиазиды проникают через плацентарный барьер и оказываются в пуповинной крови. К нежелательным явлениям у плода и новорожденных относятся желтуха и тромбоцитопения.

Артериальная гипотензия у пациентов с гиповолемией или дефицитом солей в организме. У пациентов с активированной ренин-ангиотензиновой системы, а именно у пациентов с гиповолемией или дефицитом солей в организме (например, у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков), после начала лечения ЕдарбиКлор® может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия. Таким пациентам не целесообразно назначать в качестве начальной терапии более чем одно средство, поэтому перед началом лечения ЕдарбиКлор® следует откорректировать объем циркулирующей крови в организме. Если артериальная гипотензия все же возникла, пациента необходимо уложить в горизонтальное положение и, при необходимости, инфузионно ввести физиологический раствор натрия хлорида. Транзиторная гипотензивная реакция не является противопоказанием для дальнейшего лечения, которое обычно может быть успешно продолжено после стабилизации артериального давления.

### Ухудшение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью необходимо проводить мониторинг функции почек. В случае появления признаков прогрессирования почечной недостаточности следует принять решение о приостановлении или полной отмены лечения ЕдарбиКлор®.

*Азилсартана медоксомил.* Через ингибирование ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с индивидуальной повышенной чувствительностью,

принимających препарат ЕдарбиКлор®, можно ожидать изменения со стороны функции почек. У пациентов, у которых функция почек зависит от активности ренин-ангиотензиновой системы (например, у пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, стенозом почечных артерий или гиповолемией), лечение ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина ассоциируется с олигурией или прогрессирующей азотемией, а также в редких случаях, с развитием острой почечной недостаточности и летальным исходом. Подобные последствия можно ожидать у пациентов, принимающих препарат ЕдарбиКлор®.

В исследованиях влияния ингибиторов АПФ у пациентов с одно- или двусторонним стенозом почечных артерий наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови или уровня азота мочевины в крови. Опыт длительного применения азилсартана медоксомила пациентам с одно- или двусторонним стенозом почечных артерий пока отсутствует, но можно ожидать подобные результаты.

*Хлорталидон.* У пациентов с заболеванием почек хлорталидон может привести к возникновению азотемии. В случае появления признаков прогрессирования почечной недостаточности, которое определяется повышением уровня азота мочевины в крови, следует принять решение о приостановлении или полной отмены лечения диуретиком.

#### Нарушение уровней сывороточных электролитов

Тиазидные диуретики могут вызвать гипонатриемию и гипокалиемию. Лекарственные средства, которые ингибируют ренин-ангиотензиновую систему, могут вызвать гиперкалиемию. Гипокалиемия является дозозависимым нежелательной реакцией, которая может развиваться при применении хлорталидона. Одновременное назначение дигиталиса может усилить неблагоприятное влияние гипокалиемии. Следует периодически проверять сывороточные уровни электролитов.

Препарат ЕдарбиКлор® уменьшает гипокалиемию, ассоциированную с применением хлорталидона. Среди пациентов с нормальными исходными уровнями калия снижению (до менее чем 3,4 ммоль / л) наблюдалось у 1,7% пациентов, принимавших препарат ЕдарбиКлор®, в 0,9% пациентов, принимавших азилсартана медоксомил, и в 13 4% пациентов, принимавших хлорталидон.

#### Гиперурикемия



*Хлорталидон.* Применение хлорталидона или других тиазидных диуретиков может приводить к гиперурикемии или манифестации явной подагры у отдельных пациентов.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Данных о влиянии препарата на скорость психомоторных реакций при управлении автотранспортом или другими механизмами нет, но следует учитывать возможность головокружения или повышенной утомляемости.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Применение антагонистов ангиотензина II противопоказано беременным женщинам или женщинам, планирующим беременность. Применение лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, при II и III триместров беременности приводит к ухудшению функции почек плода, увеличение заболеваемости и смертности плода и новорожденных. Олигогидрамнион, который возникает в результате этого лечения, может ассоциироваться с гипоплазией легких и деформацией костей скелета у плода. К потенциальным нежелательным явлениям у новорожденных относятся: гипоплазия черепа, анурия, артериальная гипотензия, почечная недостаточность и смерть. При обнаружении беременности следует отменить препарат ЕдарбиКлор® как можно скорее. Вышеназванные неблагоприятные клинические последствия обычно ассоциируются с применением антигипертензивных лекарственных средств во время II и III триместров беременности. Большинство эпидемиологических исследований, изучавших изменения со стороны плода после применения антигипертензивных препаратов в I триместре беременности, не отмечали никаких особых эффектов у препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Для оптимизации клинических последствий для матери и плода необходимо надлежащее лечение артериальной гипертензии у матери во время беременности препаратами с изученным профилем безопасности.

Необходимо тщательно наблюдать за младенцами, подвергшихся внутриутробному воздействию препарата ЕдарбиКлор® в анамнезе, поскольку возможно возникновение артериальной гипотензии, олигурии и гиперкалиемии.

*Кормления грудью.* Неизвестно, выводится азилсартан в грудное молоко, но азилсартан в небольших концентрациях выводится в грудное молоко животных при лактации, а тиазидоподобные диуретики, такие как хлорталидон,

экскретируются в грудное молоко. Учитывая потенциальную возможность возникновения побочных эффектов у младенцев на грудном вскармливании, необходимо принять решение относительно прекращения кормления грудью или отмены препарата с учетом важности этого препарата для матери.

### **Способ применения и дозы**

ЕдарбиКлор® предназначен для перорального применения, таблетки можно принимать независимо от приема пищи.

Рекомендованная начальная доза для взрослых составляет 1 таблетку (40 / 12,5 мг) 1 раз в сутки. Антигипертензивный эффект проявляется главным образом в течение 1-2 недель лечения. Через 2-4 недели лечения доза при необходимости может быть увеличена до 40/25 мг с целью достижения целевого уровня артериального давления.

Применение препарата ЕдарбиКлор® в дозах более по 40/25 мг нецелесообразно.

Препарат ЕдарбиКлор® можно применять для обеспечения дополнительного снижения артериального давления у пациентов, у которых гипертензия недостаточно контролируется на фоне монотерапии антагонистом рецепторов ангиотензина II или диуретиком. Пациенты, у которых не обеспечивается надлежащий контроль на фоне приема азилсартана медоксомила в дозе 80 мг, могут достичь дополнительного клинического снижения систолического / диастолического артериального давления на 13/6 мм рт. ст. после назначения препарата ЕдарбиКлор® в дозе 40 / 12,5 мг. Пациенты, у которых не обеспечивается надлежащий контроль на фоне приема хлорталидону в дозе 25 мг, могут достичь дополнительного клинического снижения артериального давления на 10/7 мм рт. ст. после назначения препарата ЕдарбиКлор® в дозе 40 / 12,5 мг.

Препарат ЕдарбиКлор® можно применять как терапию первой линии, если пациент нуждается в комплексной терапии для достижения целевого уровня артериального давления.

Пациенты, для которых уже подобрано дозы отдельных составляющих препарата (азилсартана медоксомила и хлорталидона), могут взамен получать соответствующую дозу ЕдарбиКлор®.

При необходимости препарат ЕдарбиКлор® можно назначать вместе с другими антигипертензивными препаратами.

Перед началом лечения ЕдарбиКлор® необходимо откорректировать гиповолемию, при наличии, особенно у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов, получающих высокие дозы диуретиков (см. Раздел «Особенности применения»).

Пациентам, у которых наблюдаются дозолимитирующим нежелательные реакции на хлорталидон, можно назначить препарат ЕдарбиКлор®, начиная с низкой дозы хлорталидона (см. Раздел «Особенности применения»).

### Особые группы пациентов

#### *Нарушение функции почек*

Безопасность и эффективность препарата ЕдарбиКлор® для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (расчетная СКФ  $<30$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) не установлены. Для пациентов с легким (расчетная СКФ 60-90 мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) и умеренным (расчетная СКФ 30-60 мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ) степенью почечной недостаточности коррекции дозы препарата не требуется.

*Хлорталидон.* Хлорталидон может способствовать возникновению азотемии.

#### Нарушение функции печени

*Азилсартана медоксомил.* Для пациентов с легкой и умеренной степенью печеночной недостаточности коррекции дозы препарата не требуется. Действие азилсартана медоксомила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

*Хлорталидон.* Незначительные изменения водно-электролитного баланса могут способствовать развитию печеночной комы у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени.

#### Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата ЕдарбиКлор® не нужно.

#### **Дети**

Препарат ЕдарбиКлор® не назначают детям, поскольку данные по безопасности и эффективности применения детям (в возрасте до 18 лет) отсутствуют.

#### **Передозировка**

Есть ограниченные данные о передозировке препаратом человека.

*Азилсартана медоксомил.* Есть ограниченные данные о передозировке препаратом у человека. Во время контролируемых клинических исследований с участием здоровых добровольцев азилсартана медоксомил, который применяли в дозах до 320 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, переносился хорошо. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию с учетом клиническое состояние пациента. Азилсартан не выводится с помощью диализа.

*Хлорталидон.* К симптомам острой передозировки относятся: тошнота, слабость, головокружение и нарушение электролитного баланса. Уровень LD50 препарата при пероральном применении у животных составляет более 25000 мг / кг массы тела. Минимальная летальная доза для человека не установлена.

Специфический антидот к препарату отсутствует. Рекомендовано промывание желудка с последующей поддерживающей терапией. При необходимости в этой терапии можно добавить раствор глюкозы и натрия хлорида с калием, который следует вводить с осторожностью.

## **Побочные реакции**

*Азилсартана медоксомил.* Побочные реакции, вероятно связанные с лечением, которые были обнаружены в контролируемых клинических исследованиях с частотой  $\geq 0,3\%$  и выше, чем в плацебо-группе, приведены ниже.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* диарея, тошнота.

*Общие расстройства:* астения, утомляемость.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани:* спазм мышц.

*Со стороны нервной системы:* головокружение, постуральное головокружение.

*Со стороны дыхательной системы:* кашель.

*Метаболические и алиментарные нарушения:* гипонатриемия.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипотензия.

*Хлорталидон.* В клинических исследованиях по изучению хлорталидона наблюдались такие нежелательные реакции: сыпь, головная боль, головокружение, желудочно-кишечное расстройство и повышение уровня мочевой кислоты и холестерина.

*Изменения лабораторных показателей.* В факториального исследовании клинически значимые изменения со стороны стандартных лабораторных показателей на фоне применения рекомендованных доз препарата ЕдарбиКлор®

встречались нечасто.

*Показатели функции почек.* Повышение уровня креатинина в крови является известным фармакологическим эффектом антагонистов ренин-ангиотензин-(РААС), таких как антагонисты рецепторов ангиотензина II и ингибиторы АПФ, и связано со степенью снижения артериального давления. Частота последующего повышения уровня креатинина на  $\geq 50\%$  от исходного уровня и больше верхней границы нормы у пациентов, принимавших рекомендуемые дозы препарата ЕдарбиКлор®, составляла 2,0% по сравнению с 0,4% и 0,3% на фоне применения азилсартана медоксомила и хлорталидона соответственно. Повышение уровня креатинина были, как правило, преходящими или непрогрессирующими и обратными и ассоциировались с более выраженным снижением артериального давления.

На фоне применения препарата ЕдарбиКлор® наблюдалось повышение уровня азота мочевины крови (АСУ) в среднем до 5,3 мг / дл, по сравнению с 1,5 мг / дл при приеме азилсартана медоксомила и 2,5 мг / дл при приеме хлорталидона.

*Постмаркетинговый период.* Наблюдались такие нежелательные реакции: тошнота, обморок, потеря сознания, сыпь, зуд, ангионевротический отек. Поскольку данные об этих реакции касаются группы пациентов неопределенного объема, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить наличие причинно-следственной связи с применением препарата.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте!

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Такеда Ирландия Лтд, Ирландия.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Брей Бизнес Парк, Килруддери, Ко. Уиклоу, Ирландия

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).