

## **Состав**

*действующее вещество:* azilsartan medoxomil;

1 таблетка Эдарби<sup>ТМ</sup> по 40 мг содержит 42,68 мг азилсартана медоксомила калия, что эквивалентно 40 мг азилсартана медоксомила;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421) кислота фумаровая; натрия гидроксид гидроксипропилцеллюлоза; натрия кроскармеллоза; целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки по 40 мг:* белые или почти белые таблетки, с гравировкой «ASL» с одной стороны и «40» с другой стороны;

## **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему, антагонисты рецепторов ангиотензина II, простые. Код АТХ С09С А09.

## **Фармакодинамика**

Азилсартан медоксомил является активным предшественником лекарственного вещества, предназначенного для перорального применения. Предшественник быстро превращается в активную молекулу азилсартана, которая за счет блокирования процессов связывания ангиотензина II с рецепторами АТ1 во многих тканях выступает селективным антагонистом эффектов ангиотензина II (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Ангиотензин II - основной блокирующий агент ренин-ангиотензиновой системы; к эффектам ангиотензина II относятся сужение сосудов, стимуляция синтеза и

высвобождение альдостерона, стимуляция работы сердца и стимуляция реабсорбции натрия в почках.

Блокировка рецепторов АТ1 приводит к подавлению отрицательного обратного влияния ангиотензина II на секрецию ренина, но повышение активности ренина в плазме крови и рост уровня ангиотензина II в системном кровотоке, которые возникают вследствие блокирования рецепторов, не препятствуют развитию антигипертензивного действия азилсартана.

### **Фармакокинетика**

После перорального применения, азилсартан медоксомил быстро гидролизуется в пищеварительном тракте и / или во время абсорбции активного вещества (азилсартан).

Исследования *in vitro* показывают, что в процессах гидролиза в кишечнике и печени участвует фермент карбоксиметилэнолидаза. Также в гидролизе азилсартана медоксомила к азилсартану участвуют плазматические эстеразы.

*Абсорбция.* Исходя из концентраций азилсартана в плазме крови, расчетная абсолютная пероральная биодоступность азилсартана медоксомила составляет примерно 60%. После приема азилсартана медоксомила максимальная концентрация азилсартана в плазме (C<sub>max</sub>) достигается через 1,5-3 часа (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Пища не влияет на биодоступность азилсартана.

*Распределение.* Объем распределения азилсартана составляет примерно 16 литров. Азилсартан интенсивно (> 99%) связывается с белками плазмы, преимущественно с альбумином. Связывание с белками плазмы не меняется в диапазоне концентраций, значительно превышающих те, которые достигаются при применении в рекомендованных дозах.

*Метаболизм.* Метаболическое расщепление азилсартана приводит к образованию двух основных метаболитов. Основной метаболит в плазме образуется путем о-деалкилирования, он обозначается как метаболит М-II.

Второстепенный метаболит, который образуется в результате декарбоксилирования, обозначается как метаболит М-И. Уровни системной экспозиции основного и второстепенного метаболитов у человека составляли примерно 50% и менее 1% от уровня экспозиции азилсартана соответственно. М-И и М-II не оказывают дополнительного влияния на фармакологическое действие азилсартана медоксомила. Метаболизм азилсартана основным происходит за счет фермента CYP2C9.

*Выведение.* После приема азилсартана медоксомила, меченого радиоактивным изотопом  $^{14}\text{C}$ , примерно 55% радиоактивности 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 развивается в пределах 5 дней и во время многократного приема препарата в режиме один раз в день аккумуляция в плазме не происходит.

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

#### Характеристики в особых подгруппах пациентов.

*Дети.* Фармакокинетику азилсартана у детей (в возрасте до 18 лет) не исследовали.

*Пациенты пожилого возраста.* Значительных различий фармакокинетики азилсартана у молодых лиц (в возрасте 18-45 лет) и пациентов пожилого возраста (65-85 лет) обнаружено не было.

*Нарушение функции почек.* У пациентов с легкими, умеренными и тяжелыми нарушениями функции почек общая экспозиция азилсартана (AUC) возрастала на 30%, 25% и 95% соответственно. У пациентов с терминальной почечной

недостаточностью на диализе рост экспозиции не наблюдали (+ 5%). В то же время клинический опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствует. Азилсартан не выводится из системного кровообращения при гемодиализе.

*Нарушение функции печени.* Лечение препаратом Эдарби пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью) или умеренным (класс В по Чайлд-Пью) нарушением функции печени в течение не более 5 дней приводило к незначительному росту экспозиции азилсартана (рост AUC в 1,3-1,6 раза). Применение препарата Эдарби для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не исследовали.

*Пол.* Значительных различий фармакокинетики азилсартана у мужчин и женщин не выявлено. Необходимость в коррекции дозы в зависимости от пола пациента отсутствует.

*Расовая принадлежность.* Значительных различий фармакокинетики азилсартана у белых и чернокожих пациентов выявлено не было. Необходимость в коррекции дозы в зависимости от расовой принадлежности пациента отсутствует.

## **Показания**

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата.
- Беременные или женщины, планирующие забеременеть (см. Раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Пациентам с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) не применять Эдарби с препаратами, содержащими алискирен.

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

### Комбинации, которые не рекомендуются

*Литий.* При одновременном применении препаратов лития и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) наблюдали обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и обратимое повышение проявлений токсичности. С блокаторами рецепторов ангиотензина II может наблюдаться аналогичный эффект. В связи с отсутствием опыта одновременного применения азилсартана медоксомила и препаратов лития такое сочетание препаратов не рекомендуется. При необходимости одновременного применения этих препаратов рекомендуется тщательно контролировать уровень лития в сыворотке крови.

### Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2 (ЦОГ-2), ацетилсалициловую кислоту в дозе > 3 г / сут и неселективные НПВП.

При одновременном применении НПВП (то есть селективных ингибиторов ЦОГ-2, например, ацетилсалициловой кислоты в дозах > 3 г / сут и неселективных НПВП) и блокаторов рецепторов ангиотензина II возможно ослабление гипотензивного действия последних. Кроме того, одновременное применение блокаторов рецепторов ангиотензина II и НПВП может привести к росту рисков ухудшения функции почек и уровня калия в сыворотке крови. Таким образом, в начале рекомендовано лечение, которое обеспечивает адекватную гидратацию пациента и контроль функции почек.

Калийсберегающие мочегонные препараты, калийсодержащих добавки, заместители соли с содержанием калия и другие вещества, которые способны повышать уровень калия в крови.

Калийсберегающие мочегонные препараты, калийсодержащих добавки, заместители соли с содержанием калия и другие препараты (например, гепарин) при одновременном применении могут повышать уровень калия в крови. При необходимости следует контролировать уровень калия в сыворотке крови.

### Дополнительная информация.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) при совместном применении ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиренов, повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии, ухудшение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность) по сравнению с монотерапией активным агентом РААС (см. разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

В исследованиях при применении азилсартана медоксомила или азилсартана в комбинации с амлодипином, антацидными препаратами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибуридом, кетоконазолом, метформинном и варфарином не было зарегистрировано клинически значимых взаимодействий лекарственных препаратов.

Азилсартан медоксомил быстро гидролизует эстеразами в пищеварительном тракте и / или во время абсорбции к активному веществу азилсартана. Исследования *in vitro* указывают на малую вероятность взаимодействий, основанных на угнетении эстераз.

### **Особенности применения**

**Активированная РААС.** У пациентов, сосудистый тонус и функция почек которых зависят преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, тяжелой почечной недостаточностью или стенозом почечной артерии), лечение препаратами, которые влияют на РААС (например, ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II), связывали с возникновением острой гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. Невозможно исключить возникновение подобных явлений при использовании применения препарата Эдарби.

Следует с осторожностью применять Эдарби для лечения пациентов с гипертензией и тяжелыми нарушениями функции почек, застойной сердечной недостаточностью или стенозом почечной артерии, поскольку опыт применения препарата для лечения таких пациентов отсутствует (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

Очень сильное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиомиопатией или нарушениями мозгового кровообращения ишемического характера может привести к инфаркту миокарда или к инсульту.

*Двойная блокада РААС.* Совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (в том числе острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС вследствие совместного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Фармакологические» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). В случае необходимости терапии двойной блокадой, ее следует проводить под наблюдением врача и контролем функции почек, уровня электролитов и артериального давления. Пациентам с диабетической нефропатией не следует применять ингибиторы АПФ вместе с блокаторами рецепторов ангиотензина II.

*Трансплантация почек.* До сих пор опыт применения препарата Эдарби для лечения пациентов, недавно перенесших трансплантацию почек, отсутствует.

*Нарушение функции печени.* Применение Эдарби для лечения пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не исследовали, поэтому этот препарат не рекомендуется назначать пациентам этой группы (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Способ применения и дозы»).

*Гипотензия у пациентов с дефицитом циркулирующего объема и / или солевым истощением.* У пациентов с выраженным дефицитом циркулирующего объема и

/ или солевым истощением (например, пациентов с диареей, рвотой или у пациентов, получающих большие дозы мочегонных препаратов) после начала лечения Эдарби может возникать симптоматическая гипотензия. До начала лечения необходимо принять меры для компенсации гиповолемии или начинать лечение под тщательным контролем. Также следует рассмотреть возможность назначения начальной дозы 20 мг.

*Первичный гиперальдостеронизм.* У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом обычно отсутствует ответ на лечение антигипертензивными лекарственными препаратами, механизм действия которых заключается в угнетении РААС. Таким образом, применение Эдарби таким пациентам не рекомендуется.

*Гиперкалиемия.* Исходя из опыта применения других лекарственных препаратов, влияющих на РААС, одновременное применение Эдарби совместно с калийсберегающими мочегонными препаратами, калийсодержащими добавками, заместителями соли с содержанием калия или другими медицинскими препаратами, которые способны повышать уровень калия в крови (например, гепарин), может приводить к повышению уровня калия в крови пациентов с гипертензией (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с диабетом и / или пациентов с другими сопутствующими заболеваниями риск гиперкалиемии (что может быть летальным) возрастает. При необходимости следует контролировать уровень калия.

*Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.* Лечение пациентов со стенозом аортального или митрального клапана или с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией требует особой осторожности.

*Литий.* Как и для других блокаторов рецепторов ангиотензина II, Эдарби не следует назначать одновременно с препаратами лития (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

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

Азилсартан медоксомил не оказывает или может оказать незначительное влияние на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Однако необходимо знать о возможном возникновении головокружения или усталости.

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

*Беременность.* Препарат не следует применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению у беременных.

Данные по применению азилсартана медоксомила беременным женщинам отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Эпидемиологические данные не свидетельствуют о риске тератогенности вследствие экспозиции ингибиторов АПФ в течение I триместра беременности, однако незначительное увеличение риска нельзя исключить. В связи с отсутствием контролируемых эпидемиологических данных по риску, связанного с блокаторами рецепторов ангиотензина II, нельзя исключить этот риск для препаратов данного класса. В случае, если длительная терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II не является обязательной, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативную антигипертензивную терапию, которая имеет более исследованный профиль безопасности для применения беременным.

Терапия блокаторами рецепторов ангиотензина II у женщин во II и III триместрах беременности может привести к фетотоксичности (снижение функции почек, олигогидрамнион, задержки оссификации костей черепа) и неонатальной токсичности (почечной недостаточности, артериальной гипотензии, гиперкалиемии).

При необходимости применения блокаторов рецепторов ангиотензина II во II триместре беременности рекомендуется проведение ультразвукового исследования для определения функции почек и оссификации костей черепа у плода.

Следует тщательно наблюдать за младенцами, матери которых применяли блокаторы рецепторов ангиотензина II, на предмет развития гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

*Период кормления грудью.* Азилсартан медоксомил не рекомендуется применять в период кормления грудью в связи с отсутствием соответствующих данных. Во время кормления грудью желательно начать альтернативное лечение с более исследованным профилем безопасности, особенно во время кормления новорожденного или недоношенного младенца.

*Фертильность.* Данные о влиянии азилсартана медоксомила на организм человека отсутствуют. По результатам доклинических исследований, азилсартан не влиял на репродуктивную функцию самок и самцов крыс.

### **Способ применения и дозы**

Эдарби предназначен для перорального применения, таблетки можно принимать независимо от приема пищи (см. Раздел «Особенности применения»).

Рекомендованная начальная доза составляет 40 мг 1 раз в сутки.

Для пациентов, у которых эта доза адекватно не контролирует артериальное давление, дозу можно увеличить до максимальной рекомендуемой дозы 80 мг 1 раз в сутки.

Устойчивый антигипертензивный эффект достигается в течение 2 недель лечения. Максимальный эффект достигается через 4 недели терапии препаратом.

Если во время монотерапии препаратом Эдарби не удастся достичь адекватного контроля уровня артериального давления, дополнительного снижения артериального давления можно достичь за счет комбинированного лечения с другими антигипертензивными средствами, в том числе диуретиками (например, хлорталидон и гидрохлоротиазид) и блокаторами кальциевых каналов.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) не нуждаются в коррекции начальной дозы препарата Эдарби. Однако для пациентов в возрасте от 75 лет с риском возникновения гипотензии следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 20 мг (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Нарушение функции почек.* Следует с осторожностью применять препарат Эдарби пациентам с артериальной гипертензией и тяжелыми нарушениями функции почек, или терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку опыт применения препарата таким пациентам отсутствует. Азилсартан не выводится из системного кровообращения при гемодиализе. Пациенты с легкой или умеренной почечной недостаточностью не нуждаются в коррекции дозы.

*Нарушение функции печени.* Исследования по применению препарата Эдарби пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не проводились, поэтому препарат не рекомендуется применять этой группе пациентов.

Поскольку опыт применения препарата Эдарби пациентам с легкими и умеренными нарушениями функции печени ограничен, рекомендуется тщательно контролировать состояние таких пациентов и рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 20 мг.

*Дефицит внутрисосудистого объема.* Пациентам с возможным дефицитом внутрисосудистого объема или солевым истощением (например, пациентам с рвотой, диареей или пациентам, которые получают большие дозы диуретиков) препарат Эдарби назначают под тщательным контролем врача, также следует рассмотреть возможность его применения в начальной дозе 20 мг.

*Пациенты негроидной расы.* Необходимость коррекции дозы нет, хотя у этих пациентов наблюдается менее выраженное снижение артериального давления по сравнению с пациентами, которые принадлежат к другим расам. Обычно это касается других блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ. Для этой популяции может потребоваться более частое повышение дозы Эдарби и препаратов сопутствующей терапии.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения препарата детям и подросткам (до 18 лет) не установлены. Данных по применению препарата нет.

## **Передозировка**

*Симптомы.* Исходя из фармакологических свойств, можно ожидать, что основные проявления передозировки будут иметь вид симптоматической гипотензии и головокружения. Во время контролируемых клинических исследований с участием здоровых добровольцев участники получали препарат Эдарби в дозах до 320 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней. Эти дозы хорошо переносились участниками исследования.

*Лечение.* При развитии симптоматической гипотензии следует начинать заместительную терапию и контролировать основные показатели жизнедеятельности. Азилсартан не удаляется с помощью гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируются по таким категориям: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  и  $<1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  и  $<1/100$ ), редко ( $> 1 / 10000$  и  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), включая единичные случаи. В каждом системно-органном классе побочные реакции указаны в порядке убывания их клинического значения.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: головокружение.

*Со стороны сосудистой системы.*

Нечасто гипотензия.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Часто диарея.

Нечасто тошнота.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Нечасто: сыпь, зуд.

Редко ангионевротический отек.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.*

Нечасто спазмы мышц.

*Общие нарушения.*

Нечасто утомляемость, периферические отеки.

*Лабораторные исследования.*

Часто: повышение уровня КФК в крови.

Нечасто: повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевой кислоты в крови / гиперурикемия.

Описание отдельных нежелательных реакций.

Во время совместного применения препарата Эдарби и хлорталидона частота повышения уровня креатинина в крови и гипотензии росла от нечастой к частой.

Во время совместного применения препарата Эдарби и амлодипина частота развития периферийных отеков росла от нечастой к частой, но была ниже, чем характерна для амлодипина в монотерапии.

#### Лабораторные исследования.

Уровень креатинина в сыворотке крови. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии препаратом частота повышения уровня креатинина сыворотки после лечения Эдарби не отличалась от частоты в группе плацебо. Одновременное применение препарата Эдарби и мочегонных препаратов, например, хлорталидона, приводило к более высокой частоте повышения уровня креатинина. Это наблюдение согласуется с известными фактами для других блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ.

Повышение уровня креатинина во время совместного применения препарата Эдарби и мочегонных препаратов было связано с более выраженным снижением артериального давления по сравнению с применением одного из этих препаратов. Большинство эпизодов повышения уровня креатинина носили временный характер либо не прогрессировали при продолжении лечения. После прекращения лечения уровень креатинина в большинстве случаев приходил к нормальным или почти нормальным значениям самостоятельно.

*Мочевая кислота.* При применении препарата Эдарби наблюдалось небольшое среднее повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с плацебо (10,8 мкмоль / л против 4,3 мкмоль / л).

*Гемоглобин и гематокрит.* В плацебо-контролируемых исследованиях монотерапии препаратом наблюдалось небольшое снижение уровня гемоглобина и гематокрита (примерно 3 г / л и 1 объемный процент соответственно). Этот эффект также наблюдали при применении других ингибиторов РААС.

#### **Срок годности**

3 года.

#### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте!

**Упаковка**

По 14 таблеток в блистере. По 1 или 2, или 4 блистера в картонной коробке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Такеда Ирландия Лтд, Ирландия /Takeda Ireland Ltd, Ireland.

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

Брей Бизнес Парк, Килруддери, Ко. Уиклоу, Ирландия/Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland.

**Источник инструкции**

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