

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ЕДАРБІ™
(EDARBI®)

Склад:

діюча речовина: azilsartan medoxomil;

1 таблетка Едарбі™ по 20 мг містить 21,34 мг азилсартану медоксомілу калія, що еквівалентно 20 мг азилсартану медоксомілу;

1 таблетка Едарбі™ по 40 мг містить 42,68 мг азилсартану медоксомілу калія, що еквівалентно 40 мг азилсартану медоксомілу;

1 таблетка Едарбі™ по 80 мг містить 85,36 мг азилсартану медоксомілу калія, що еквівалентно 80 мг азилсартану медоксомілу.

допоміжні речовини: маніт (E421); кислота фумарова; натрію гідроксид; гідроксипропілцелюлоза; натрію кроскармелоза; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II прямої дії.

Код АТС: C09C A09.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Противоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату.

II або III триместр вагітності.

Не застосовувати разом із аліскіреном пацієнтам із цукровим діабетом.

Спосіб застосування та дози.

Едарбі призначений для перорального застосування, таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендована початкова доза становить 40 мг 1 раз на добу.

Для пацієнтів, у яких ця доза адекватно не контролює артеріальний тиск, дозу можна збільшити до максимальної рекомендованої дози 80 мг 1 раз на добу.

Стійкий антигіпертензивний ефект досягається протягом 2 тижнів лікування. Максимальний ефект досягається через 4 тижні терапії препаратом.

Якщо під час монотерапії препаратом Едарбі не вдається досягти адекватного контролю рівня артеріального тиску, додаткового зниження артеріального тиску можна досягти за рахунок комбінованого лікування з іншими гіпотензивними засобами, у тому числі діуретиками (наприклад хлорталідон і гідрохлортіазид) та блокаторами кальцієвих каналів.

Пацієнти літнього віку (від 65 років) не потребують корекції початкової дози Едарбі. Однак для пацієнтів віком понад 75 років з ризиком виникнення артеріальної гіпотензії слід розглянути можливість застосування препарату у дозі 20 мг.

Порушення функції нирок. Слід з обережністю застосовувати Едарбі пацієнтам з артеріальною гіпертензією та тяжкими порушеннями функцій нирок або термінальною стадією недостатності нирок, оскільки досвід застосування препарату таким пацієнтам відсутній. Азилсартан не виводиться з системного кровообігу при гемодіалізі. Пацієнти з легкою або помірною нирковою недостатністю не потребують коригування дози.

Порушення функції печінки. Дослідження щодо застосування Едарбі пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки не проводились, тому препарат не рекомендується застосовувати цій групі пацієнтів.

Оскільки досвід застосування Едарбі пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функцій печінки обмежений, рекомендовано ретельно контролювати стан таких пацієнтів та розглянути можливість застосування препарату у початковій дозі 20 мг.

Дефіцит внутрішньосудинного об'єму. Пацієнтам з можливим дефіцитом внутрішньосудинного об'єму або сольовим виснаженням (наприклад пацієнтам з блюванням, діареєю або пацієнтам, які отримують великі дози діуретиків) препарат Едарбі призначають під ретельним контролем лікаря, також слід розглянути можливість застосування у початковій дозі 20 мг.

Серцева недостатність. Слід з обережністю застосовувати препарат Едарбі пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки досвід застосування препарату таким пацієнтам відсутній.

Пацієнти негроїдної раси. Необхідності коригування дози немає, хоча у цих пацієнтів спостерігається менш виражене зниження артеріального тиску порівняно з пацієнтами, які належать до інших рас. Зазвичай це стосується інших блокаторів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту. Для цієї популяції може знадобитись більш часте підвищення дози Едарбі та препаратів супутньої терапії.

Побічні реакції. Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

З боку нервової системи.

Часто: запаморочення.

З боку судинної системи.

Нечасто: гіпотензія.

З боку травного тракту.

Часто: діарея.

Загальні розлади.

Нечасто: стомлюваність, периферичні набряки.

Лабораторні дослідження.

Часто: підвищення рівня креатинфосфокінази в крові.

Нечасто: підвищення рівня креатину в крові, підвищення рівня сечової кислоти в крові/ гіперурикемія.

Опис окремих небажаних реакцій.

Під час сумісного застосування Едарбі та хлорталідону частота підвищення рівня креатиніну в крові та гіпотензії зростала від нечастої до частої.

Під час сумісного застосування Едарбі та амлодипіну частота розвитку периферійних набряків зростала від нечастої до частої, але була нижчою, ніж характерна для амлодипіну у монотерапії.

Під час проведення відкритого дослідження Едарбі такі явища, як гігоневертичний набряк (включаючи періоральні та періорбітальні набряки) виникали у пацієнтів рідко.

Лабораторні дослідження.

Рівень креатиніну у сироватці крові. У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії препаратом частота підвищення рівня креатиніну сироватки після лікування Едарбі не відрізнялась від частоти у групі плацебо. Одночасне застосування Едарбі та сечогінних препаратів, наприклад хлорталідону, призводило до більш високої частоти підвищення рівня креатиніну. Це спостереження узгоджується з відомими фактами для інших блокаторів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту. Підвищення рівня креатиніну під час сумісного застосування Едарбі та сечогінних препаратів було пов'язане з більш вираженим зниженням артеріального тиску порівняно із застосуванням одного з цих препаратів. Більшість епізодів підвищення рівня креатиніну носили тимчасовий характер або не прогресували при продовженні лікування. Після припинення лікування рівень креатиніну у більшості випадків приходив до нормальних значень самостійно.

Сечова кислота. При застосуванні Едарбі спостерігалось невелике середнє підвищення рівня сечової кислоти у сироватці крові порівняно з плацебо (10,8 мкмоль/л проти 4,3 мкмоль/л).

Гемоглобін та гематокрит. У плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії препаратом спостерігалось невелике зниження рівнів гемоглобіну та гематокриту (приблизно 3 г/л та 1 об'ємний відсоток відповідно). Цей ефект також спостерігали під час застосування інших інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Передозування.

Симптоми. Виходячи з фармакологічних властивостей, можна очікувати, що основні прояви передозування будуть мати вигляд симптоматичної гіпотензії та запаморочення. Під час контрольованих клінічних досліджень за участю здорових осіб учасники отримували Едарбі у дозах до 320 мг один раз на добу протягом 7 днів. Ці дози добре переносились учасниками дослідження.

Лікування. У випадках розвитку симптоматичної гіпотензії слід розпочинати замісну терапію та контролювати основні показники життєдіяльності. Азилсартан не видаляється за допомогою гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Блокатори рецепторів ангіотензину II не рекомендується застосовувати у I триместр вагітності та протипоказано застосовувати у II і III триместрі вагітності. Дані щодо застосування Едарбі вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

У разі настання або при плануванні вагітності слід негайно припинити застосування препарату та, у разі необхідності, перейти на альтернативну антигіпертензивну терапію, що має більш досліджений профіль безпеки для застосування вагітним.

Введення препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, жінкам у II та III триместрах вагітності може призвести до підвищення фетальної або неонатальної захворюваності та смертності.

Годування груддю. Препарат не рекомендовано застосовувати під час годування груддю у зв'язку з відсутністю відповідних даних. Під час годування груддю бажано розпочати альтернативне лікування з більш дослідженим профілем безпеки, особливо під час годування новонародженого або недоношеного немовляти.

Фертильність. Дані щодо впливу Едарбі на репродуктивну функцію людини відсутні. За результатами доклінічних досліджень, азилсартан не впливав на репродуктивну функцію самок і самців щурів.

Діти. Даних щодо застосування препарату дітям (до 18 років) немає.

Особливості застосування.

Активована ренін-ангіотензинова система. У пацієнтів, судинний тонус та функція нирок яких залежать переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, тяжкою нирковою недостатністю або стенозом ниркової артерії), лікування препаратами, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (наприклад інгібіторами ангіотензинперетворюючого фактора та блокаторами рецепторів ангіотензину II), пов'язували з виникненням гострої гіпотензії, азотемії, олігурії або, у рідкісних випадках, гострої ниркової недостатності. Неможливо виключити виникнення подібних явищ під час використання Едарбі.

Слід з обережністю застосовувати Едарбі для лікування пацієнтів з гіпертензією та тяжкими порушеннями функцій нирок, застійною серцевою недостатністю або стенозом ниркової артерії, оскільки досвід застосування препарату для лікування таких пацієнтів відсутній.

Надто сильне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або порушеннями мозкового кровообігу ішемічного характеру може призвести до інфаркту міокарда або до інсульту.

Ниркова недостатність. Необхідно спостерігати за функцією нирок у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Трансплантація нирок. На сьогоднішній день досвід застосування Едарбі для лікування пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній.

Порушення функцій печінки. Застосування Едарбі для лікування пацієнтів з тяжкими порушеннями функцій печінки не досліджували, тому цей препарат не рекомендовано призначати пацієнтам цієї групи.

Гіпотензія у пацієнтів з дефіцитом циркулюючого об'єму та/або сольовим виснаженням. У пацієнтів з вираженим дефіцитом циркулюючого об'єму та/або сольовим виснаженням (наприклад пацієнтів з діареєю, блюванням або пацієнтів, які отримують великі дози сечогінних препаратів) після початку лікування Едарбі може виникати симптоматична гіпотензія. До початку лікування необхідно вжити заходів

для компенсації гіповолемії або розпочинати лікування під ретельним медичним наглядом. Також слід розглянути можливість призначення початкової дози 20 мг.

Первинний гіперальдостеронізм У пацієнтів з первинним альдостеронізмом зазвичай відсутня відповідь на лікування гіпотензивними лікарськими препаратами, механізм дії яких полягає у пригніченні ренін-ангіотензинової системи. Таким чином, застосування Едарбі таким пацієнтам не рекомендоване.

Гіперкаліємія Виходячи з досвіду застосування інших лікарських препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, одночасне застосування Едарбі сумісно з калійзберігаючими сечогінними препаратами, калійвмісними добавками, замісниками солі з вмістом калію або іншими медичними препаратами, які здатні підвищувати рівень калію у крові (наприклад гепарин), може призводити до підвищення рівнів калію у крові пацієнтів з гіпертонією. У пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю, пацієнтів з діабетом та/або пацієнтів з іншими супутніми захворюваннями ризик гіперкаліємії (що може бути летальною) зростає. За необхідності слід контролювати рівень калію.

Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія Лікування пацієнтів зі стенозом аортального або мітрального клапана чи з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією потребує особливої обережності.

Літію Як і для інших блокаторів рецепторів ангіотензину II, Едарбі не рекомендовано призначати одночасно з препаратами літію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Беручи до уваги фармакокінетичні характеристики препарату азилсартан медоксоміл може чинити незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Водночас під час прийому будь-якого гіпотензивного препарату необхідно знати про можливе виникнення запаморочення або стомлюваності.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендовані

Літію Під час одночасного застосування препаратів літію та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту спостерігали оборотне зростання концентрацій літію у сироватці крові та оборотне збільшення проявів токсичності. З блокаторами рецепторів ангіотензину II може спостерігатись аналогічний ефект. У зв'язку з відсутністю досвіду одночасного застосування азилсартану медоксомілу та препаратів літію таке поєднання препаратів не рекомендоване. За необхідності одночасного призначення цих препаратів рекомендовано ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту у дозах >3 г/добу та неселективні НПЗП

При одночасному застосуванні НПЗП (тобто селективних інгібіторів ЦОГ-2, наприклад ацетилсаліцилової кислоти у дозах >3 г/добу та неселективних НПЗП) та блокаторів рецепторів ангіотензину II можливе послаблення гіпотензивної дії останніх. Крім того, одночасне застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II та НПЗП може призвести до зростання ризиків погіршення функцій нирок та підвищення рівнів калію у сироватці крові. Таким чином, рекомендовано на початку лікування забезпечувати адекватну гідратацію пацієнта та контроль функцій нирок.

Калійзберігаючі сечогінні препарати, калійвмісні добавки, замісники солі з вмістом калію та інші речовини, які здатні підвищувати рівень калію у крові

Калійзберігаючі сечогінні препарати, калійвмісні добавки, замісники солі з вмістом калію та інші препарати (наприклад гепарин) при одночасному застосуванні можуть підвищувати рівень калію у крові. За необхідності слід контролювати рівень калію у сироватці крові.

Подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи (РАС).

Подвійна блокада РАС блокаторами рецепторів ангіотензину, інгібіторами АПФ або аліскіреном підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії, змін у функції нирок (у тому числі хронічна ниркова недостатність) у порівнянні з монотерапією.

Додаткова інформація.

У дослідженнях застосування азилсартану медоксомілу або азилсартану у комбінації з амлодипіном, антацидними препаратами, хлорталідом, дигоксином, флуконазолом, глібуридом, кетоконазолом, метформіном та варфарином не було зареєстровано клінічно значущих взаємодій лікарських препаратів. Азилсартан медоксоміл швидко гідролізується естеразами травного тракту та/або під час абсорбції до активної речовини азилсартану. Дослідження *in vitro* вказують на малу ймовірність взаємодій, основаних на пригніченні естераз.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Азилсартан медоксоміл є активним попередником лікарської речовини, призначеним для перорального застосування. Попередник швидко перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка за рахунок блокування процесів зв'язування ангіотензину II з рецепторами AT₁ у багатьох тканинах виступає селективним антагоністом ефектів ангіотензину II. Ангіотензин II – основний блокуючий агент ренін-ангіотензинової системи; до ефектів ангіотензину II належать звуження судин, стимуляція синтезу та вивільнення альдостерону, стимуляція роботи серця та стимуляція реабсорбції натрію у нирках.

Блокування рецепторів AT₁ призводить до пригнічення негативного зворотнього впливу ангіотензину II на секрецію реніну, але підвищення активності реніну у плазмі крові та зростання рівнів ангіотензину II у системному кровотоці, які виникають внаслідок блокування рецепторів, не перешкоджають розвитку гіпотензивної дії азилсартану.

Фармакокінетика. Після перорального застосування азилсартан медоксоміл швидко гідролізується у травному тракті та/або під час абсорбції до активної речовини (азилсартан).

Дослідження *in vitro* показують, що у процесах гідролізу у кишковому тракті та печінці бере участь фермент карбоксиметиленбутенолідаза. Також у гідролізі азилсартану медоксомілу до азилсартану беруть участь плазматичні естерази.

Абсорбція. Виходячи з концентрацій азилсартану у плазмі крові, розрахункова абсолютна пероральна біодоступність азилсартану медоксомілу становить приблизно 60 %. Після перорального прийому азилсартану медоксомілу максимальна концентрація азилсартану у плазмі (C_{max}) досягається через 1,5 – 3 годин. Їжа не впливає на біодоступність азилсартану.

Розподіл. Об'єм розподілу азилсартану становить приблизно 16 літрів. Азилсартан інтенсивно (>99 %) зв'язується з білками плазми, переважно з сироватковим альбуміном. Зв'язування з білками плазми не змінюється у діапазоні концентрацій, значно вищих за ті, яких досягають при застосуванні рекомендованих доз.

Біотрансформація. Метаболічне розщеплення азилсартану призводить до утворення двох основних метаболітів. Основний метаболіт у плазмі утворюється шляхом О-деалкілювання, він позначається як метаболіт М-II. Другорядний метаболіт, який утворюється у результаті декарбоксилування, позначається як метаболіт М-I. Рівні системної експозиції основного та другорядного метаболітів у людини становили приблизно 50 % та менш ніж 1% від рівня експозиції азилсартану відповідно. М-I та М-II не чинять додаткового впливу на фармакологічну дію Едарбі. Метаболізм азилсартану переважно відбувається за рахунок ферменту CYP2C9.

Виведення. Після перорального прийому 5 мг азилсартану медоксомілу, міченого радіоактивним ізотопом ¹⁴C, приблизно 55 % радіоактивності виводилось з організму з калом та приблизно 42 % – з сечею. Приблизно 15 % препарату виводилось із сечею у вигляді незміненого азилсартану. Період напіввиведення азилсартану із плазми крові становить близько 11 годин, а нирковий кліренс дорівнює приблизно 2,3 мл/хв. Рівноважна концентрація азилсартану розвивається у межах 5 днів, та під час багатократного прийому препарату у режимі один раз на день акумуляції у плазмі не відбувається.

Лінійність/нелінійність. У діапазоні доз азилсартану медоксомілу від 20 до 320 мг після прийому разових або багатократних доз була встановлена залежність експозиції азилсартану від прийнятої дози.

Характеристики у особливих підгрупах пацієнтів.

Діти. Фармакокінетику азилсартану у дітей (віком до 18 років) не досліджували.

Пацієнти літнього віку. Значних відмінностей у фармакокінетиці азилсартану у молодих осіб (віком 18-45 років) та пацієнтів літнього віку (65–85 років) виявлено не було.

Порушення функції нирок. У пацієнтів з легкими, помірними та важкими порушеннями функцій нирок загальна експозиція азилсартану (AUC) зростала на 30 %, 25 % та 95 %. У пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю на діалізі зростання експозиції не спостерігали (+5%). Водночас клінічний досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з важкими порушеннями функцій нирок або термінальною стадією недостатності нирок відсутній. Азилсартан не виводиться з системного кровообігу при гемодіалізі.

Порушення функцій печінки. Лікування Едарбі пацієнтам з легким (клас А за Чайлд–П'ю) або помірним (клас В за Чайлд–П'ю) порушенням функцій печінки протягом не більш ніж 5 днів призводило до незначного зростання експозиції азилсартану (зростання AUC у 1,3-1,6 раз). Застосування препарату Едарбі для лікування пацієнтів з важкими порушеннями функцій печінки не досліджували.

Стать. Значних відмінностей у фармакокінетиці азилсартану у чоловіків та жінок виявлено не було. Необхідність у корекції дози залежно від статі пацієнта відсутня.

Расова приналежність. Значних відмінностей у фармакокінетиці азилсартану у білих та чорношкірих пацієнтів виявлено не було. Необхідність у корекції дози залежно від расової приналежності пацієнта відсутня.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 20 мг: білі або майже білі таблетки, з гравіюванням «ASL» з однієї сторони і «20» з іншої сторони;

таблетки по 40 мг: білі або майже білі таблетки, з гравіюванням «ASL» з однієї сторони і «40» з іншої сторони;

таблетки по 80 мг: білі або майже білі таблетки, з гравіюванням «ASL» з однієї сторони і «80» з іншої сторони.

Несумісність. Не описана.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 14 таблеток у блістері. По 1 або 2, або 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Такеда Ірландія Лтд, Ірландія/Takeda Ireland Ltd, Ireland

Місцезнаходження.

Брей Бізнес Парк, Кілруддері, Ко. Уіклоу/Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, Ireland