ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕДАРБІ™

(EDARBI®)

Склад:

діюча речовина: azilsartan medoxomil;

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

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

1 таблетка Едарбі™ по 80 мг містить 85,36 мг азилсартану медоксомілу калію, що еквівалентно 80 мг азилсартану медоксомілу;

допоміжні речовини: маніт (Е 421); кислота фумарова; натрію гідроксид; гідроксипропілцелюлоза; натрію кроскармелоза; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки.

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.

Фармакотерапевтична група. Препарати, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, антагоністи рецепторів ангіотензину II, прості.

Код АТХ С09С А09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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 AT_1 у багатьох тканинах виступає селективним антагоністом ефектів ангіотензину II (див. розділ «Фармакокінетика»). 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 AT_1 призводить до пригнічення негативного зворотного 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 антигіпертензивної дії азилсартану.

Есенціальна гіпертензія

У семи подвійних сліпих контрольованих дослідженнях взяли участь 5 941 дорослих пацієнтів (3 672 отримували препарат Едарбі, 801 — плацебо і 1 468 — активний препарат порівняння). Загалом 51% пацієнтів були чоловіками, а 26% у віці 65 років і старше (5% у віці ≥75 років), при цьому 67% належали до європеоїдної раси і 19% — до негроїдної. Едарбі порівнювали з плацебо і активними препаратами порівняння у двох 6-тижневих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях. Значення зниження артеріального тиску порівняно з плацебо, визначені на основі середнього 24-годинного артеріального тиску за результатами 9 амбулаторних моніторингу артеріального тиску (АМАТ) і клінічного вимірювання артеріального тиску на найнижчому рівні, наведені в таблиці нижче для обох досліджень. Крім того, застосування препарату Едарбі 80 мг забезпечило значно більше зниження САТ, ніж застосування максимальних затверджених доз олмесартану медоксомілу і валсартану.

	Плацебо	**Едарбі 20 мг**	**Едарбі 40 мг#**	**Едарбі 80 мг#**	**ОЛМ-М 40 мг#**	**Валсартан 320 мг#**
Первинна кінцева точка: Середній САТ за 24 години: середня зміна LS від вихідного рівня (ВР) до 6-го тижня (мм рт.ст.)						
Дослідження 1						
Зміна від ВР	-1,4	-12,2*	-13,5*	-14,6 *†	-12,6	-
Дослідження 2						
Зміна від ВР	-0,3	-	-13,4*	-14,5 *†	-12,0	-10,2
Ключова вторинна кінцева точка: Клінічний САТ: середня зміна LS від вихідного рівня (ВР) до тижня 6 (мм рт. ст.) (LOCF)						
Дослідження 1						
Зміна від ВР	-2,1	-14,3*	-14,5 *	-17,6*	-14,9	-
Дослідження 2						
Зміна від ВР	-1,8	-	-16,4 *†	-16,7 *†	-13,2	-11,3

OLM-M — олмесартану медоксоміл, LS — метод найменших квадратів, LOCF — перенесення

даних останнього спостереження вперед * Значна різниця порівняно з плацебо на рівні 0,05 в рамках покрокового аналізу † Значна різниця порівняно з компаратором (-ами) порівняння на рівні 0,05 в рамках покрокового аналізу # Максимальна доза, досягнута в дослідженні 2. Дози примусово титрували на 2-му тижні з 20 до 40 мг і з 40 до 80 у групі препарату Едарбі та з 20 до 40 мг і з 160 до 320 мг в групах олмесартану медоксомілу та валсартану відповідно.

У цих двох дослідженнях клінічно важливі та найпоширеніші побічні ефекти включали запаморочення, головний біль і дисліпідемію. При застосовувані препарату Едарбі, олмесартану медоксомілу та валсартану частота запаморочення, становила 3,0%, 3,3% та 1,8% відповідно, головного болю — 4,8%, 5,5% та 7,6% відповідно, а дисліпідемії — 3,5%, 2,4% та 1,1% відповідно.

У дослідженнях, де в якості активного препарату порівняння використовували валсартан або раміприл, ефект зниження артеріального тиску в групі препарату Едарбі зберігався протягом всього періоду тривалого лікування. У групі препарату Едарбі частота кашлю була нижчою (1,2%), ніж у групі раміприлу (8,2%). Антигіпертензивний ефект азилсартану медоксомілу проявлявся вже упродовж перших 2 тижнів лікування, досягаючи свого піку через 4 тижні. Азилсартану медоксоміл забезпечив стійке зниження артеріального тиску протягом 24 годин після застосування. Відношення мінімального антигіпертензивного ефекту до максимального, скориговані на плацебо, для САТ і ДАТ становили ≥80%. Навіть раптове припинення після шестимісячної терапії препаратом Едарбі не призводило до розвитку «рикошетної гіпертензії». Між пацієнтами літнього та молодшого віку не було відзначено загальних відмінностей у безпеці та ефективності, однак у деяких випадках літні особи можуть виявляти підвищену чутливість до зниження артеріального тиску (див. розділ 4.2). Як і при застосуванні інших антагоністів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антигіпертензивний ефект у пацієнтів негроїдної раси був менш вираженим, що характерно для популяцій із низьким рівнем реніну. Супутнє застосування препарату Едарбі в дозах 40 та 80 мг з блокатором кальцієвих каналів (амлодипіном) або тіазидним діуретиком (хлорталідоном) призводило до додаткового зниження артеріального тиску порівняно із застосування іншого антигіпертензивного засобу у вигляді монотерапії. Дозозалежні небажані явища, такі як запаморочення, артеріальна гіпотензія та підвищення рівня сироваткового креатиніну, частіше спостерігались при одночасному застосуванні з діуретиками порівняно з використанням препарату Едарбі у вигляді монотерапії, тоді як гіпокаліємія виникала рідше порівняно з використанням діуретику у вигляді монотерапії. Чи має застосування препарату Едарбі сприятливий вплив на смертність і захворюваність, пов'язані із серцево-судинними ускладненнями, а також на пошкодження органів-мішеней, залишається невідомим.

Вплив на серцеву реполяризацію

Було проведено ретельне дослідження інтервалу QT/QTc для оцінки здатності азилсартану медоксомілу подовжувати інтервал QT/QTc у здорових осіб. Ознак подовження інтервалу QT/QTc при застосуванні азилсартану медоксомілу в дозі 320 мг виявлено не було.

Додаткова інформація

У двох великих рандомізованих контрольованих випробуваннях ONTARGET (триваючому до досягнення кінцевої точки випробуванні телмісартану окремо і в комбінації з раміприлом (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) і VA NEPHRON-D (дослідженні нефропатії при цукровому діабеті, що проводилося комітетом з питань ветеранів (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) оцінювали застосування комбінації інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II.

ONTARGET — це дослідження, проведене за участю пацієнтів з серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або цукровим діабетом 2-го типу, що супроводжується ознаками пошкодження органів-мішеней. VA NEPHRON-D — це дослідження, проведене за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не виявили суттєвого сприятливого впливу з точки зору ниркових та/або серцево-судинних ускладнень та відповідних показників смертності, тоді як ризик гіперкаліємії, гострого пошкодження нирок та/або артеріальної гіпотензії збільшився порівняно з монотерапією. З урахуванням схожих фармакодинамічних властивостей ці результати також можна екстраполювати на інші інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II.

Тому пацієнтам з діабетичною нефропатією не слід одночасно призначати інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II.

ALTITUDE (випробування застосування аліскірену при цукровому діабеті 2-го типу, що триває до досягнення кінцевих точок, а саме серцево-судинних і ниркових ускладнень (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)) являло собою дослідження, метою якого була оцінка користі додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та хронічною хворобою нирок, серцево-судинним захворюванням чи обома. Дослідження було достроково припинено через підвищений ризик несприятливих результатів. У групі аліскірену частота смерті від серцево-судинного захворювання та інсульту була більшою, ніж в групі плацебо, до того ж, небажані явища та серйозні небажані явища, що представляють інтерес (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та дисфункція нирок), частіше спостерігалися у групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Діти Антигіпертензивний ефект азилсартану медоксомілу оцінювали у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні фази 3 за участю дітей або підлітків віком від 6 до <18 років з первинною або вторинною артеріальною гіпертензією. Це дослідження включало 6-тижневу подвійну сліпу рандомізовану фазу лікування (фаза DB) з наступною 2-тижневою подвійною сліпою рандомізованою плацебо-контрольованою фазою відміни (фаза WD). У фазі DB учасників рандомізували (1:1:1:1) для отримання азилсартану медоксомілу в дозі 10 мг, 20 мг і 40 мг/80 мг (на основі маси тіла учасника) або лозартану. Усі пацієнти розпочали лікування у дозі 10 мг протягом 2 тижнів, після чого пацієнти або продовжували приймати дозу 10 мг, або дозу підвищували до 20, 40 або 80 мг. У фазі WD учасників рандомізували (1:1) для продовження попередньо призначеного активного лікування або перевели на плацебо. Це дослідження також включало 44-тижневу відкриту фазу продовження лікування (фазу OL), під час якої всі учасники отримували азилсартану медоксоміл або азилсартану медоксоміл та інші антигіпертензивні препарати за потреби за алгоритмом титрування дози до досягнення цільового артеріального тиску, починаючи з дози 10 мг азилсартану медоксомілу.

У 6-тижневій фазі DB 162 учасника отримували азилсартану медоксоміл. У 2-тижневій фазі WD 77 учасників отримували азилсартану медоксоміл, а 103 учасника — плацебо. У 44-тижневій фазі OL 156 учасників отримували азилсартану медоксоміл у вигляді монотерапії, а 41 учасник — азилсартану медоксоміл та інші антигіпертензивні засоби.

Протягом 2-тижневого періоду відміни в учасників, рандомізованих до групи плацебо, спостерігалася втрата контролю артеріального тиску, тоді як у тих, хто продовжував отримувати азилсартану медоксоміл, контроль артеріального тиску залишався стабільним. У період з 6-го до 8-го тижня різниця в середній зміні діастолічного артеріального тиску у положенні сидячи в учасників, які отримували азилсартану медоксоміл, порівняно з плацебо становила -5,42 мм рт.ст. (95% ДІ від -7,29 до -3,55 мм рт.ст.; $p < 0,001$). Відсоток пацієнтів у

групі азилсартану медоксомілу, які досягли цільового артеріального тиску (визначеного як <90-го 11-го процентиля для віку, статі та зросту) на 8-му тижні (2-му тижні періоду відміни), був значно вищим, ніж у групі плацебо. В учасників, які отримували азилсартану медоксоміл (усі об'єднані дози), було відзначено статистично значущу більшу зміну середнього ДАТ у положенні сидячи від вихідного рівня до 6-го тижня порівняно з учасниками, які отримували лозартан. Під час відкритої фази ефект азилсартану медоксомілу залишався стабільним протягом тривалого часу.

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 в 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 години (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). 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 декарбоксилювання, 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 азилсартану медоксомілу. Метаболізм азилсартану переважно відбувається за рахунок ферменту CYP2C9.

Виведення. Після перорального прийому азилсартану медоксомілу, міченого радіоактивним ізотопом ^{14}C, приблизно 55 % радіоактивності виводилося з організму з калом та приблизно 42 % – із 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 багаторазових доз була встановлена залежність експозиції азилсартану від прийнятої дози.

Характеристики у особливих підгрупах пацієнтів.

Діти. Популяційну фармакокінетику азилсартану після перорального прийому азилсартану

медоксомілу оцінювали у дітей з артеріальною гіпертензією віком від 6 до < 18 років у дослідженні однократних доз, а також у дослідженні багатократних доз від 10 мг до максимум 80 мг протягом 6 тижнів. Загалом спостерігалося пропорційне дозі збільшення максимальної концентрації (Cmax,ss) та експозиції (AUCss) азилсартану. Експозиція азилсартану залежала від маси тіла: у дітей з масою ≤50 кг експозиція була загалом вищою, ніж у пацієнтів із масою тіла > 50 кг. Застосування алометричного масштабування показало, що експозиція азилсартану у дітей не відрізняється від експозиції у дорослих.

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

Порушення функції печінки. Лікування препаратом Едарбі™ пацієнтів із легким (клас А за Чайлдом–П'ю) або помірним (клас В за Чайлдом–П'ю) порушенням функції печінки протягом не більше 5 днів призводило до незначного зростання експозиції азилсартану (зростання AUC у 1,3-1,6 рази). Застосування препарату Едарбі™ для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функції 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.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження на статевонезрілих тваринах. Дослідження пероральної токсичності на статевонезрілих тваринах (віком 2–3 тижні) тривалістю до 3 місяців показали, що статевонезрілі щури можуть бути більш чутливими до ангіотензин-опосередкованих змін морфології та функції нирок при застосуванні препарату Едарбі™ (окремо або в комбінації з М-II) з другого постнатального тижня, що відповідає періоду росту і дозрівання ниркової системи. Етап росту і дозрівання ниркової системи людини триває приблизно до 2 років.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування ессенціальної гіпертензії у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату.

Другий і третій триместр вагітності (див. розділи *«Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»*).

Пацієнтам із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) не застосовувати Едарбі™ з препаратами, що містять аліскірен.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендовані комбінації.

Літій. Під час одночасного застосування препаратів літію та інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) спостерігали оборотне зростання концентрації 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 застосування цих препаратів рекомендовано ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2 (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 функції нирок та підвищення рівня калію у сироватці крові. Таким чином, на початку рекомендовано лікування забезпечувати адекватну гідратацію пацієнта та контроль функції 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.

Додаткова інформація.

Дані клінічних досліджень показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при сумісному застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії, погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією

активним агентом РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

У дослідженнях при застосуванні азилсартану медоксомілу або азилсартану у комбінації з амлодипіном, антацидними препаратами, хлорталідоном, дигоксином, флуконазолом, глібуридом, кетоконазолом, метформіном та варфарином не було зареєстровано клінічно значущих взаємодій лікарських препаратів. Після застосування разом із сумішшю маркерних субстратів цитохрому Р450 (CYP) не спостерігалося клінічно значущих взаємодій з кофеїном (CYP1A2), толбутамідом (CYP2C9), декстрометорфаном (CYP2D6) або мідазоламом (CYP3A4).

Азилсартан медоксоміл швидко гідролізується естеразами у травному тракті та/або під час абсорбції до активної речовини азилсартану. Дослідження *in vitro* вказують на малу ймовірність взаємодій, основаних на пригніченні естераз.

Особливості застосування.

Активована РААС. У пацієнтів, судинний тонус та функція нирок яких залежать переважно від активності РААС (наприклад, у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, тяжкою нирковою недостатністю або стенозом ниркової артерії), лікування препаратами, які впливають на РААС (наприклад, інгібіторами АПФ 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 застосування препарату Едарбі™.

Слід з обережністю застосовувати Едарбі™ для лікування пацієнтів із гіпертензією та тяжкими порушеннями функції нирок, застійною серцевою недостатністю або стенозом ниркової артерії, оскільки досвід застосування препарату для лікування таких пацієнтів відсутній (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

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

Подвійна блокада РААС. Певні дані вказують на те, що сумісне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та погіршення функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС внаслідок сумісного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У разі необхідності терапії подвійною блокадою, її слід проводити під ретельним наглядом лікаря та контролем функції нирок, рівнів електролітів та артеріального тиску. Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід застосовувати інгібітори АПФ разом із блокаторами рецепторів ангіотензину II.

Трансплантація нирок. Дотепер досвід застосування препарату Едарбі™ для лікування пацієнтів, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній.

Порушення функції печінки. Застосування Едарбі™ для лікування пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки не досліджували, тому цей препарат не рекомендовано

призначати пацієнтам цієї групи (див. розділи «Фармакокінетика» та «Спосіб застосування та дози»).

Гіпотензія у пацієнтів із дефіцитом циркулюючого об'єму та/або сольовим виснаженням. У пацієнтів із вираженим дефіцитом циркулюючого об'єму та/або сольовим виснаженням (наприклад, пацієнтів з діареєю, блюванням або у пацієнтів, які отримують великі дози сечогінних препаратів) після початку лікування препаратом 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 із первинним гіперальдостеронізмом зазвичай відсутня відповідь на лікування антигіпертензивними лікарськими препаратами, механізм дії яких полягає у пригніченні РААС. Таким чином, застосування Едарбі™ таким пацієнтам не рекомендоване.

Гіперкаліємія. Виходячи з досвіду застосування інших лікарських препаратів, що впливають на РААС, одночасне застосування препарату Едарбі™ сумісно з калійзберігаючими сечогінними препаратами, калійвмісними добавками, замісниками солі з вмістом калію або іншими медичними препаратами, які здатні підвищувати рівня калію у крові (наприклад, гепарин), може призводити до підвищення рівнів калію у крові пацієнтів із гіпертонією (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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.

Вагітність

Не слід розпочинати застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II під час вагітності. За винятком випадків, коли продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II вважається необхідним, пацієнткам, які планують вагітність, слід перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і, за необхідності, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Літій. Як і для інших блокаторів рецепторів ангіотензину II, Едарбі™ не рекомендовано призначати одночасно з препаратами літію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарат Едарбі містить натрій.

Цей лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

Ангіоневротичний набряк кишечника. У пацієнтів, які отримували антагоністи рецепторів ангіотензину II, були зареєстровані випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися біль у животі, нудота, блювання і діарея. Симптоми зникали після припинення застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II. У разі діагностування ангіоневротичного набряку кишечника необхідно припинити застосування препарату Едарбі™ та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Протягом першого триместру вагітності застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II

не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом другого і третього триместру вагітності заборонене (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Дані щодо застосування азилсартану медоксомілу вагітним жінкам відсутні. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність.

Епідеміологічні дані не свідчать про ризик тератогенності внаслідок експозиції інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності, однак незначне збільшення ризику не можна виключити. У зв’язку з відсутністю контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику, пов’язаного з блокаторами рецепторів ангіотензину II, не можна виключити цей ризик для препаратів даного класу. У разі, якщо тривала терапія блокаторами рецепторів ангіотензину II не є обов’язковою, пацієнткам, які планують вагітність, слід перейти на альтернативну антигіпертензивну терапію, що має більш досліджений профіль безпеки для застосування вагітним. Якщо під час лікування препаратом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Терапія блокаторами рецепторів ангіотензину II у жінок у II та III триместрах вагітності може призвести до фетотоксичності (зниження ниркової функції, олігогідрамніону, затримки осифікації кісток черепа) та неонатальної токсичності (ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії).

При необхідності застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II у II триместрі вагітності рекомендується проведення ультразвукового дослідження для визначення функції нирок та осифікації кісток черепа у плода.

Слід ретельно спостерігати за немовлятами, матері яких застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, на предмет розвитку гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Період годування груддю. Азилсартан медоксоміл не рекомендовано застосовувати у період 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 азилсартану медоксомілу на репродуктивну функцію людини

відсутні. За результатами доклінічних досліджень, азилсартан не впливав на репродуктивну функцію самок і самців щурів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Азилсартан медоксоміл не чинить або може чинити незначний вплив на швидкість реакції під час керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Проте необхідно знати про можливе виникнення запаморочення або стомлюваності.

Спосіб застосування та дози.

Едарбі™ призначений для перорального застосування, таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендована початкова доза для дорослих 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 антигіпертензивними засобами, у тому числі діуретиками (наприклад, хлорталідон і гідрохлортіазид) та блокаторами кальцієвих каналів.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років) не потребують корекції початкової дози препарату Едарбі™. Однак для пацієнтів віком від 75 років із ризиком виникнення гіпотензії слід розглянути можливість застосування препарату у дозі 20 мг (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок. Слід з обережністю застосовувати препарат Едарбі™ пацієнтам з артеріальною гіпертензією та тяжкими порушеннями функції 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 препарату Едарбі™ пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не проводились, тому препарат не рекомендується застосовувати цій групі пацієнтів.

Оскільки досвід застосування препарату Едарбі™ пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції 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 його застосування у початковій дозі 20 мг.

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 АПФ. Отже для контролю артеріального тиску пацієнтам негроїдної раси може знадобитися частіше підвищення дози препарату Едарбі™ та препаратів супутньої терапії.

Діти. Препарат Едарбі не призначений для лікування дітей або підлітків у віці до 18 років. Наявні дані щодо застосування у дітей і підлітків у віці від 6 до < 18 років описані в розділах «Побічні реакції», «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика», але наразі рекомендації стосовно підбору доз не можуть бути надані. Безпека та ефективність застосування препарату Едарбі у дітей та підлітків у віці до 6 років не встановлені.

Дані відсутні.

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 дорослих добровольців учасники отримували препарат Едарбі™ у дозах до 320 мг 1 раз на добу протягом 7 днів. Ці дози добре переносились учасниками дослідження.

Лікування. У разі виникнення симптоматичної гіпотензії необхідно розпочати підтримувальну терапію та контролювати основні показники життєдіяльності. Азилсартан не виводиться з організму шляхом проведення діалізу.

Побічні реакції.

Короткий опис профілю безпеки

Безпеку препарату Едарбі в дозах 20, 40 або 80 мг оцінювали в клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів, які отримували лікування протягом 56 тижнів. У цих клінічних дослідженнях небажані реакції, пов'язані із застосуванням препарату Едарбі, мали переважно легкий чи помірний перебіг, а їхня загальна частота була подібною до показника у групі плацебо. Найпоширенішою небажаною реакцією було запаморочення. Частота виникнення небажаних реакцій під час лікування не залежала від статі, віку або раси. В одному плацебо-контрольованому дослідженні частота небажаних реакцій для дози Едарбі 20 мг була такою ж, як для доз 40 і 80 мг.

Побічні реакції, виявлені на основі об'єднаних даних (дози 40 та 80 мг), перераховані нижче відповідно до системно-органного класу і переважних термінів.

Побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних випробувань та постреєстраційного застосування, класифіковані за частотою таким чином: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 і <

1/10), нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко (≥ 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки. У кожному системно-органному класі побічні реакції зазначені у порядку зниження їх клінічного значення.

З боку нервової системи.

Часто: запаморочення.

З боку судинної системи.

Нечасто: гіпотензія.

З боку травного тракту.

Часто: діарея.

Нечасто: нудота.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Нечасто: висипання, свербіж.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.

Нечасто: спазми м'язів.

Невідомо: артралгія.

Загальні порушення.

Нечасто: стомлюваність, периферичні набряки.

Лабораторні дослідження.

Часто: підвищення рівня креатинфосфокінази в крові.

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

Опис окремих небажаних реакцій.

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

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

Після застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II були зареєстровані випадки ангіоневротичного набряку кишечника (див. розділ «Особливості застосування»).

Лабораторні дослідження.

Рівень креатиніну у сироватці крові. У рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях монотерапії препаратом частота підвищення рівня креатиніну сироватки після лікування препаратом Едарбі™ не відрізнялася від частоти у групі плацебо. Одночасне застосування препарату 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 АПФ. Підвищення рівня креатиніну під час сумісного застосування препарату 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 у більшості випадків підвищення, що зберігалося під час терапії, нормалізувалося, при цьому рівень креатиніну у більшості випадків приходив до нормальних або майже нормальних значень самостійно.

Сечова кислота. При застосуванні препарату Едарбі™ спостерігалося 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 спостерігалося невелике зниження рівня гемоглобіну та гематокриту (приблизно 3 г/л та 1 об'ємний відсоток відповідно). Цей ефект також спостерігали під час застосування інших інгібіторів РААС.

Діти. Було проведене дослідження безпеки та ефективності застосування препарату Едарбі у дітей та підлітків віком від 6 до < 18 років (див. розділ «Фармакодинаміка»). Загальний профіль безпеки застосування препарату Едарбі у дітей узгоджувався з відомим профілем безпеки у дорослих.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Цей лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Незастосовно.

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 виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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