ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕДАРБІКЛОР®

(EDARBYCLOR®)

Склад:

діючі речовини: azilsartan medoxomil, chlorthalidone.

1 таблетка містить азилсартану медоксомілу калію 42,68 мг (еквівалентно 40 мг азилсартану медоксомілу) та хлорталідону 12,5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, кислота фумарова, натрію гідроксид, гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, магнію стеарат, гіпромелоза 2910, тальк, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), поліетиленгліколь 8000, чорнила сірі F1.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки світло-рожевого кольору, круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, з написом «A/C» та «40/12,5» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антагоністи ангіотензину II та діуретики.

Код АТХ C09D A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат ЕдарбіКлор® являє собою комбінацію двох антигіпертензивних засобів з комплементарними механізмами регулювання артеріального тиску: активного попередника лікарської речовини антагоніста рецепторів ангіотензину II АТ1 азилсартану медоксомілу і тіазидоподібного діуретика хлорталідону.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти.

Азилсартану медоксоміл є активним попередником лікарської речовини, призначеним для перорального застосування, який під час абсорбції швидко перетворюється під впливом естераз у шлунково-кишковому тракті на активну молекулу азилсартан, який блокує дію ангіотензину II завдяки селективному блокуванню його зв’язування з рецептором АТ1 у

багатьох тканинах. Ангіотензин II є основним пресорним агентом ренін-ангіотензинової системи, який впливає на звуження судин, стимуляцію синтезу та вивільнення альдостерону, серцеву стимуляцію та ниркову реабсорбцію натрію.

Блокада рецептора АТ1 інгібує негативний зворотний зв'язок ангіотензину II із секрецією реніну, внаслідок чого підвищення активності реніну у плазмі крові та рівні циркулюючого у крові ангіотензину II не послаблюють дію азилсартану на кров'яний тиск.

Хлорталідон викликає діурез з підвищеною екскрецією натрію та хлору. Місце дії хлорталідону – дистальна частина канальців нирок (початковий відділ звивистого канальця). Діуретичний ефект хлорталідону обумовлений пригніченням реабсорбції іонів $Na\,Cl^-$, протидіючи котранспортеру $Na\,Cl^-$ у цій ділянці, що призводить до збільшення екскреції натрію і води.

Вплив на серцеву реполяризацію.

Було проведено ретельне дослідження інтервалу QT/QTc, щоб оцінити потенціал азилсартану медоксомілу пролонговувати інтервал QT/QTc у здорових суб'єктів. Ознак пролонгації інтервалу QT/QTc при застосуванні азилсартану медоксомілу в дозі 320 мг виявлено не було.

Дослідження результатів серцево-судинних захворювань продемонстрували, що тривале лікування хлорталідоном знижує ризик захворюваності та летальності внаслідок таких захворювань.

Дослідження, в якому вивчалося застосування комбінації інгібітора АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II, проведені за участю пацієнтів із серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями в анамнезі або цукровим діабетом 2 типу, що супроводжується ознаками пошкодження органів-мішеней, та за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією не продемонстрували значного позитивного впливу на результати та летальність у зв'язку із захворюванням нирок та/або серцево-судинної системи, тоді як спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотензії порівняно з монотерапією.

Дослідження, призначене для перевірки користі додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або антагоністом рецепторів ангіотензину для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічними захворюваннями нирок, серцево-судинними захворюваннями або і тим, і іншим, було достроково припинено через підвищений ризик несприятливих результатів.

Фармакокінетика.

Одночасне застосування азилсартану 80 мг та хлорталідону 25 мг один раз на день протягом 7 днів не впливає на ФК цих речовин у здорових добровольців.

Після перорального застосування таблетки з фіксованою дозою пікова концентрація хлорталідону в плазмі крові (C_{max}) на 45 % вища порівняно із застосуванням хлорталідону та азилсартану у вигляді окремих таблеток. Ступінь абсорбції, що визначається площею під кривою (AUC), як азилсартану, так і хлорталідону після прийому препарату ЕдарбіКлор® аналогічна абсорбції при прийомі азилсартану і хлорталідону у вигляді окремих лікарських засобів.

Препарат ЕдарбіКлор® можна приймати незалежно від вживання їжі.

Нижче описано фармакокінетичні властивості окремих компонентів препарату ЕдарбіКлор® (азилсартану медоксоміл/хлорталідон) відповідно до їхніх коротких характеристик.

Абсорбція.

Азилсартану медоксоміл. Азилсартану медоксоміл – це лікарський засіб для перорального застосування, який під час абсорбції швидко перетворюється під впливом естераз на активну речовину азилсартан.

Азилсартану медоксоміл не простежується у плазмі після перорального застосування. За результатами досліджень *in vitro*, карбоксиметиленбутенолідаза бере участь в гідролізі в кишечнику і печінці. Крім того, гідроліз азилсартану медоксомілу до азилсартану відбувається за участю естераз плазми.

Розрахункова абсолютна біодоступність азилсартану медоксомілу становить приблизно 60 %. Після перорального застосування азилсартану медоксомілу C_{max} азилсартану досягається через 1,5–3 години. Прийом їжі не впливає на біодоступність азилсартану (див. розділ «Особливості застосування»).

Хлорталідон. Розрахункова біодоступність хлорталідону становить приблизно 64 % через 8–12 годин після застосування. При багатократному застосуванні препарату у дозі 50 мг на добу середня стаціонарна концентрація в крові 7,2 мкг/мл (21,2 мкмоль/л), виміряна в кінці 24-годинного інтервалу застосування, досягається через 1–2 тижні.

Розподіл.

Азилсартану медоксоміл. Об’єм розподілу азилсартану становить приблизно 16 літрів. Азилсартан інтенсивно (> 99 %) зв’язується з білками плазми крові, головним чином, з альбуміном сироватки крові. Зв’язування з білками плазми крові не змінюється у діапазоні концентрацій, значно вищих за ті, які досягаються при застосуванні рекомендованих доз.

Хлорталідон. У цільній крові хлорталідон головним чином зв’язується з карбоангідразою, яка міститься в еритроцитах. У плазмі приблизно 76 % хлорталідону зв’язується з білками плазми крові, переважно з альбуміном. Хлорталідон долає плацентарний бар’єр і потрапляє у грудне молоко. Якщо жінка отримувала 50 мг хлорталідону щодня до і після народження дитини, рівень хлорталідону в цільній крові плода становив близько 15 % такого в материнській крові. Концентрації хлорталідону в амніотичній рідині та грудному молоці дорівнювали приблизно 4 % концентрації в крові матері.

Метаболізм.

Азилсартану медоксоміл. Азилсартан метаболізується до двох основних метаболітів. Основний метаболіт у плазмі крові утворюється шляхом О-деалкілування, його позначають як метаболіт М-II, тоді як вторинний метаболіт утворюється за допомогою декарбоксилування, його позначають як метаболіт М-I. Рівні системної експозиції основного та вторинного метаболітів у людини становлять приблизно 50 % та менше 1 % азилсартану відповідно. М-I та М-II не впливають на фармакологічну активність азилсартану медоксомілу. Головним ферментом, що відповідає за метаболізм азилсартану, є CYP2C9.

Хлорталідон. Метаболізм і екскреція через печінку і жовч відіграють незначну роль у виведенні. Приблизно 70 % хлорталідону виводиться з сечею та калом протягом 120 годин переважно в незміненому вигляді.

Виведення.

Азилсартану медоксоміл. Після перорального застосування азилсартану медоксомілу,

міченого радіоактивним ізотопом ^{14}C, приблизно 55 % виводилось з організму з калом та приблизно 42 % – із сечею. Приблизно 15 % препарату виводилось із сечею у вигляді незміненого азилсартану. Період напіввиведення азилсартану з плазми крові становить близько 11 годин, а нирковий кліренс дорівнює приблизно 2,3 мл/хв. Рівноважна концентрація азилсартану досягається протягом 5 днів, та під час багатократного застосування препарату у режимі один раз на день його кумуляції у плазмі не відбувається.

Хлорталідон. Період напіввиведення хлорталідону з цільної крові та плазми становить в середньому 50 годин. Період напіввиведення після прийому повторних доз залишається незміненим. Більша частина абсорбованої дози хлорталідону виводиться з організму нирками, при цьому середній нирковий кліренс становить 60 мл/хв.

Лінійність/нелінійність.

Азилсартану медоксоміл.

Пропорційність дози до експозиції була встановлена для азилсартану у діапазоні доз азилсартану медоксомілу від 20 мг до 320 мг після однократного або багатократного прийому.

Хлорталідон.

Для доз 25 мг і 50 мг значення C_{max} становлять в середньому 1,5 мкг/мл (4,4 мкмоль/л) і 3,2 мкг/мл (9,4 мкмоль/л) відповідно. Для доз до 100 мг спостерігається пропорційне збільшення AUC.

Особливі популяції.

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетика азилсартану достовірно не відрізняється у молодих (віковий діапазон 18-45 років) і літніх (віковий діапазон 65–85 років) пацієнтів.

У літніх пацієнтів виведення хлорталідону відбувається повільніше, ніж у здорових молодих пацієнтів, хоча абсорбція залишається такою ж. Тому при лікуванні препаратом ЕдарбіКлор® дуже літніх людей (≥ 75 років) рекомендується проявляти обережність (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок.

У пацієнтів з легкою, помірною та тяжкою нирковою недостатністю загальна експозиція азилсартану (AUC) була збільшена на 30 %, 25 % та 95 %. Жодного збільшення (5 %) не спостерігалося у діалізних пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності. Проте клінічний досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) або термінальною стадією ниркової недостатності відсутній (див. розділ «Показання»). Азилсартан не виводиться із системного кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Більша частина абсорбованої дози хлорталідону виводиться з організму нирками, однак порушення функції нирок не змінює фармакокінетику хлорталідону. Фактором, що обмежує швидкість виведення хлорталідону з крові або плазми, ймовірно, є спорідненість препарату з карбоангідразами, що містяться в еритроцитах. Таким чином, для пацієнтів з легким та помірним ступенем ниркової недостатності (ШКФ ≥ 30 – < 90 мл/хв/1,73 м^2) коригування дози препарату не потрібне.

Порушення функції печінки.

Застосування азилсартану медоксомілу протягом 5 днів у пацієнтів з легкою (клас А за шкалою Чайлда – П'ю) або помірною (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) печінковою недостатністю призводило до незначного збільшення експозиції азилсартану (збільшення AUC у 1,3–1,6 раза). Застосування азилсартану пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю не вивчалося. Застосування хлорталідону пацієнтам з печінковою недостатністю не вивчалося.

Препарат ЕдарбіКлор® у зв'язку із вмістом хлорталідону протипоказаний до застосування пацієнтам з тяжким порушенням функцій печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Стать.

Фармакокінетика азилсартану істотно не відрізняється у чоловіків і жінок. У популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували препарат ЕдарбіКлор®, чоловіки мали нижчу експозицію (C_{max} та AUC), ніж жінки (≤ 30 %). Відмінності у фармакокінетиці не вважаються клінічно значущими.

Коригування дози препарату залежно від статі не потрібне.

Расова приналежність.

Фармакокінетика азилсартану істотно не відрізняється у пацієнтів європеоїдної та негроїдної рас. У популяційному фармакокінетичному аналізі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували препарат ЕдарбіКлор®, не виявлено впливу расової приналежності на фармакокінетику азилсартану або хлорталідону.

Коригування дози препарату залежно від расової приналежності не потрібне.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування артеріальної гіпертензії у дорослих, у яких артеріальний тиск адекватно не контролюється монотерапією азилсартаном медоксомілом.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату;

- анурія;

- резистентна до терапії гіперкальціємія, гіпонатріємія;

- тяжкі порушення функції печінки та нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);

- симптоматична гіперурикемія;

- вагітність;

- не застосовувати разом із аліскіреновмісними засобами пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2).

Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендується застосовувати.

Літій. При одночасному застосуванні літію та антагоністів рецепторів ангіотензину II повідомлялося про збільшення концентрації літію в сироватці крові та виникнення проявів його токсичності. Необхідно проводити моніторинг рівнів літію в сироватці крові при одночасному застосуванні цих препаратів. Під дією діуретиків, наприклад хлорталідону, зменшується нирковий кліренс літію, що підвищує його токсичність. При застосуванні препарату ЕдарбіКлор® рекомендується моніторинг рівня літію в організмі.

Через відсутність досвіду одночасного застосування препарату ЕдарбіКлор® і літію ця комбінація не рекомендується. Якщо застосування такої комбінації виявиться необхідним, слід розглянути можливість контролю рівня літію в сироватці крові.

Необхідно проявляти обережність при одночасному застосуванні.

Нестероїдні протизапальні препарати, в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2), ацетилсаліцилова кислота > 3 г/добу) та неселективні НПЗП. У пацієнтів літнього віку, у пацієнтів із гіповолемією (включаючи пацієнтів, що отримують діуретики) та у пацієнтів із порушенням функції нирок одночасне застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), в тому числі селективних інгібіторів ЦОГ-2, та антагоністів рецепторів ангіотензину II, включаючи азилсартан, може призводити до погіршення функції нирок, в тому числі до розвитку гострої ниркової недостатності, та підвищення рівня калію у сироватці крові. Тому рекомендується адекватна гідратація та контроль функції нирок на початку лікування.

При одночасному застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II з НПЗП (селективними інгібіторами ЦОГ-2, ацетилсаліциловою кислотою (> 3 г/добу) та неселективними НПЗП) можливе послаблення антигіпертензивного ефекту препарату ЕдарбіКлор®.

Калієві добавки, замінники солі, що містять калій, та інші речовини, які можуть підвищувати рівень калію. Враховуючи досвід застосування інших лікарських засобів, що впливають на РААС, застосування препарату ЕдарбіКлор® з добавками калію, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарин), може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигіталіс. Одночасне застосування дигіталісу може погіршити несприятливі наслідки гіпокаліємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Додаткова інформація.

Препарат ЕдарбіКлор®.

Дані клінічних досліджень продемонстрували, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) при комбінованому застосуванні інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з більш високою частотою виникнення

побічних явищ, таких як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням одного засобу, що діє на РААС (див. розділи «Фармакологічні властивості», «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Фармакокінетика азилсартану медоксомілу та хлорталідону не змінюється при одночасному застосуванні.

Дослідження взаємодії препарату ЕдарбіКлор® з іншими лікарськими засобами не проводилися, хоча були проведені дослідження взаємодії азилсартану медоксомілу та хлорталідону з іншими лікарськими засобами.

Азилсартану медоксоміл. У дослідженнях при одночасному застосуванні азилсартану медоксомілу або азилсартану з амлодипіном, антацидами, хлорталідоном, дигоксином, флуконазолом, глібуридом, кетоконазолом, метформіном, піоглітазоном та варфарином не спостерігалося жодних клінічно значущих лікарських взаємодій.

Азилсартану медоксоміл є активним попередником лікарської речовини, яка швидко гідролізується естеразами до активної молекули азилсартану у шлунково-кишковому тракті та/або під час всмоктування препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Дослідження *in vitro* продемонстрували, що взаємодії, засновані на інгібуванні естерази, малоймовірні.

Хлорталідон. Діуретики потенціюють дію похідних кураре та антигіпертензивних засобів (наприклад гуанетидину, метилдопи, бета-блокаторів, вазодилататорів, антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ та АРА).

Гіпокаліємічний ефект хлорталідону може бути потенційований кортикостероїдами, АКТГ, β_2-агоністами, амфотерицином і карбеноксолоном.

Алопуринол. Одночасне застосування хлорталідону може збільшити частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Амантадин. Хлорталідон може збільшувати ризик розвитку побічних ефектів, викликаних амантадином.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін, біперіден) можуть підвищувати біодоступність хлорталідону за рахунок зниження моторики шлунково-кишкового тракту і швидкості спорожнення шлунка.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні засоби та інсулін). Може бути потрібна корекція дози антидіабетичних лікарських засобів.

Солі кальцію. Фармакологічні ефекти як солей кальцію, так і вітаміну D можуть бути збільшені до клінічно значущих рівнів при одночасному застосуванні з хлорталідоном.

Циклоспорин. Одночасне лікування циклоспорином може збільшити ризик розвитку гіперурикемії та ускладнень подагричного типу.

Колестирамін. Всмоктування хлорталідону порушується в присутності аніонообмінних смол. Можна очікувати зниження фармакологічного ефекту.

Цитотоксичні засоби. Одночасне застосування може знижувати ниркову екскрецію цитотоксичних лікарських засобів (наприклад циклофосфаміду, метотрексату) та потенціювати

їхню мієлосупресивну дію.

Діазоксид. Гіперглікемічний ефект діазоксиду може бути посилений хлорталідоном.

Особливості застосування.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Є дані про те, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, антагоністів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, цю терапію слід проводити лише під наглядом фахівця і за умови частого ретельного контролю функції нирок, електролітів і артеріального тиску. Інгібітори АПФ та антагоністи рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Активована ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

У пацієнтів, судинний тонус і функція нирок яких залежать переважно від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або захворюванням нирок, включаючи двобічний стеноз ниркових артерій), лікування препаратами, що впливають на цю систему, такими як інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів ангіотензину II, було пов’язане з гострою гіпотензією, азотемією, олігурією та рідше – з гострою нирковою недостатністю. Можливість подібних ефектів не може бути виключена при застосуванні препарату ЕдарбіКлор®.

Оцінка стану пацієнтів з артеріальною гіпертензією з активованою РААС повинна включати періодичну оцінку функції нирок і рівня електролітів.

Надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією або ішемічним цереброваскулярним захворюванням може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Порушення функції нирок.

Хлорталідон, що входить до складу препарату ЕдарбіКлор®, не слід застосовувати при тяжкій нирковій недостатності (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділ «Протипоказання»). Пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції нирок коригування дози препарату не потрібне.

Пацієнти з порушенням функції нирок потребують спостереження щодо погіршення функції нирок шляхом періодичного контролю рівня креатиніну та електролітів у сироватці крові. Вірогідність повідомлень про аномально високі показники креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з порушенням функції нирок більш висока. Для цих пацієнтів дозу препарату ЕдарбіКлор® слід ретельно титрувати та контролювати артеріальний тиск і параметри функції нирок. Функція нирок може погіршуватися у пацієнтів зі стенозом ниркової артерії.

Хлорталідон слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок,

оскільки хлорталідон може провокувати азотемію. Якщо прогресуюча ниркова недостатність стає очевидною, слід розглянути необхідність відміни або припинення діуретичної терапії.

Трансплантація нирки.

На сьогодні досвід застосування препарату ЕдарбіКлор® пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній.

Порушення функції печінки.

Хлорталідон, що входить до складу препарату ЕдарбіКлор®, не слід застосовувати при тяжкій печінковій недостатності (див. розділ «Протипоказання»).

Існує обмежений досвід застосування препарату ЕдарбіКлор® пацієнтам з легкою та помірною печінковою недостатністю; проте, за даними ФК досліджень, пацієнтам з легкою та помірною печінковою недостатністю коригування дози препарату не потрібне. Незначні зміни в балансі рідини та електролітів в організмі, спричинені тіазидними діуретиками, можуть викликати печінкову кому. Тому рекомендується ретельний моніторинг (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гіпотензія у пацієнтів з дефіцитом об'єму рідини та/або сольовим виснаженням.

Пацієнтам з можливим дефіцитом внутрішньосудинного об'єму або сольовим виснаженням (наприклад, пацієнти, у яких спостерігається блювання, діарея або які приймають високі дози діуретиків) застосування препарату ЕдарбіКлор® слід розпочинати під ретельним медичним наглядом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Перш ніж розпочинати лікування препаратом ЕдарбіКлор®, необхідно скоригувати дефіцит об'єму рідини та/або сольового виснаження.

Первинний гіперальдостеронізм.

Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом зазвичай не відповідають на терапію антигіпертензивними лікарськими засобами, що діють через інгібування ренін-ангіотензинової системи. Тому препарат ЕдарбіКлор® не рекомендується застосовувати таким хворим.

Порушення електролітного балансу.

У пацієнтів, що отримують терапію діуретиками, слід періодично визначати рівень електролітів сироватки крові.

Тіазиди можуть викликати порушення водно-електролітного балансу (включаючи гіпокаліємію, гіперкальціємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Попереджувальними ознаками порушення водно-електролітного балансу є сухість у роті, спрага, астенія, млявість, сонливість, неспокій, біль у м'язах або судоми, м'язова втома, гіпотензія, олігурія, тахікардія і шлунково-кишкові розлади, такі як нудота або блювання (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком лікування препаратом ЕдарбіКлор® необхідно відкоригувати водно-електролітний баланс.

Гіпокаліємія.

Гіпокаліємія – це дозозалежна побічна реакція, яка може розвинутися під час монотерапії хлорталідоном. Було доведено, що одночасне застосування із азилсартану медоксомілом зменшує асоційовану з хлорталідоном гіпокаліємію. Одночасне застосування дигіталісу може погіршити несприятливі наслідки гіпокаліємії. Перед початком лікування препаратом

ЕдарбіКлор® необхідно відкоригувати гіпокаліємію.

Гіперкаліємія.

Внаслідок антагонізму компоненту препарату ЕдарбіКлор® азилсартану медоксомілу до рецепторів ангіотензину II може розвинутися гіперкаліємія. Хоча клінічно значуща гіперкаліємія не була зареєстрована при застосуванні препарату ЕдарбіКлор®, фактори ризику розвитку гіперкаліємії включають ниркову та/або серцеву недостатність, а також цукровий діабет. Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки або калієвмісні замінники солі слід обережно призначати одночасно з препаратом ЕдарбіКлор® (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз.

Доведено, що тіазиди викликають гіпонатріємію. Препарат ЕдарбіКлор® не слід застосовувати пацієнтам з рефрактерною гіпонатріємією (див. розділ «Протипоказання»). Дефіцит хлоридів зазвичай протікає в легкій формі та, як правило, не потребує лікування.

Гіперкальціємія.

Тіазиди можуть знижувати екскрецію кальцію з сечею і викликати епізодичне і незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові за відсутності відомих порушень кальцієвого обміну. Виражена гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Перш ніж проводити тести на функцію паращитоподібної залози, слід припинити застосування тіазидів. Препарат ЕдарбіКлор® не слід застосовувати пацієнтам з гіперкальціємією (див. розділ «Протипоказання»).

Гіпомагніємія.

Доведено, що тіазиди збільшують екскрецію магнію з сечею, що може призвести до гіпомагніємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Стеноз аортального і мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і у разі застосування інших препаратів, що викликають вазодилатацію або дефіцит рідинного об’єму, особлива обережність показана пацієнтам зі стенозом аортального або мітрального клапана або гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією.

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Терапія тіазидами може погіршити толерантність до глюкози, тому може бути потрібне коригування дози інсуліну або антидіабетична терапія. Під час терапії тіазидами може проявитися латентний цукровий діабет. Підвищення рівня холестерину і тригліцеридів було пов’язано з терапією тіазидними діуретиками.

Гіперурикемія.

У деяких пацієнтів, які отримують хлорталідон або інші тіазидні діуретики, може розвинутися гіперурикемія або маніфестація явної подагри. Препарат ЕдарбіКлор® не слід застосовувати пацієнтам із симптомами гіперурикемії (див. розділ «Протипоказання»).

Вагітність.

Препарат ЕдарбіКлор® не слід застосовувати під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II не слід розпочинати під час вагітності. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не є необхідним, пацієнток, що планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні методи лікування, які мають встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. При виявленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і, за необхідності, розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

Діуретики не слід застосовувати для лікування набряків або артеріальної гіпертензії під час вагітності (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

Літій.

Як і щодо інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, комбінація літію і препарату ЕдарбіКлор® не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість та вторинна закритокутова глаукома.

Препарати, що містять сульфонамід або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату.

Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до постійної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Ангіоневротичний набряк кишечнику.

Повідомлялося про кишковий ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які лікувалися антагоністами рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни антагоністів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, прийом препарату ЕдарбіКлор® слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Препарат ЕдарбіКлор® не слід застосовувати під час вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II не рекомендується протягом I триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протипоказано в II і III триместрах вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»). Тіазиди протипоказані під час вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Немає клінічних даних щодо застосування препарату ЕдарбіКлор® вагітним. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Азилсартану медоксоміл.

Епідеміологічні дані щодо ризику тератогенності після експозиції інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту протягом I триместру вагітності не є переконливими; проте невелике підвищення ризику виключати не можна. Незважаючи на відсутність контрольованих епідеміологічних даних про ризик застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II, аналогічні ризики можуть існувати і для цього класу лікарських засобів. Якщо продовження терапії антагоністами рецепторів ангіотензину II не вважається необхідним, пацієнток, що планують вагітність, слід перевести на альтернативні антигіпертензивні методи лікування, які мають встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. При виявленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити і, за необхідності, розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що експозиція антагоністів рецепторів ангіотензину II у II і III триместрах вагітності викликає у людини фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніоз, затримка окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо експозиція антагоністів рецепторів ангіотензину II відбувалася з II триместру вагітності, рекомендується проведення ультразвукового дослідження функції нирок і черепа.

Немовлята, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, повинні бути ретельно обстежені щодо гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Хлорталідон.

Діуретики не слід застосовувати для лікування набряків або артеріальної гіпертензії під час вагітності, оскільки їхнє застосування може бути пов’язане з гіповолемією, підвищеною в’язкістю крові і зниженням перфузії плаценти. Доведено, що діуретики, такі як хлорталідон, проникають через плацентарний бар’єр і з’являються в пуповинній крові. Зареєстровано повідомлення про пригнічення функції кісткового мозку плода, тромбоцитопенію, жовтяницю плода та новонародженого, пов’язані із застосуванням тіазидоподібних діуретиків.

Годування груддю.

Немає жодної інформації про застосування препарату ЕдарбіКлор® або азилсартану медоксомілу під час грудного вигодовування. Проте хлорталідон проникає в грудне молоко, і тому не рекомендується застосовувати препарат ЕдарбіКлор® під час грудного вигодовування. Під час грудного вигодовування перевагу слід надавати альтернативним методам лікування з більш чітко встановленими профілями безпеки, особливо при годуванні новонародженої або

недоношеної дитини.

Фертильність.

Дані про вплив препарату ЕдарбіКлор® на фертильність людини відсутні. Доклінічні дослідження продемонстрували, що азилсартану медоксоміл не впливає на чоловічу або жіночу фертильність у щурів.

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

З огляду на фармакодинамічні властивості препарату ЕдарбіКлор®, очікується, що вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами має бути незначним. Проте при застосуванні будь-якого антигіпертензивного препарату слід враховувати можливість виникнення запаморочення або підвищеної стомлюваності.

Спосіб застосування та дози.

Препарат ЕдарбіКлор® призначений для перорального застосування, таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі.

Рекомендована початкова доза для дорослих становить 1 таблетку (40/12,5 мг) 1 раз на добу. Антигіпертензивний ефект проявляється головним чином протягом 1–2 тижнів лікування. Через 2–4 тижні лікування дозу у разі потреби можна збільшити до 40/25 мг з метою досягнення цільового рівня артеріального тиску.

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Хлорталідон, що входить до складу препарату ЕдарбіКлор®, не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2) та анурією (див. розділ «Протипоказання»). Досвід застосування препарату ЕдарбіКлор® пацієнтам з нещодавньою трансплантацією нирки відсутній. Для пацієнтів з легким (розрахункова ШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м^2) та помірним (розрахункова ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м^2) ступенем ниркової недостатності коригування дози препарату не потрібне.

Порушення функції печінки.

Хлорталідон, що входить до складу препарату ЕдарбіКлор®, не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Існує обмежений досвід застосування препарату ЕдарбіКлор® пацієнтам з легкою та помірною печінковою недостатністю; проте пацієнтам з легкою та помірною печінковою недостатністю корекція початкової дози препарату ЕдарбіКлор® не потрібна.

Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Незначні зміни в балансі рідини та електролітів в організмі, спричинені тіазидними діуретиками, можуть викликати печінкову кому. Рекомендується ретельний моніторинг.

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів літнього віку коригування дози препарату ЕдарбіКлор® не потрібне; слід виявляти обережність та ретельно наглядати за пацієнтами літнього віку (понад 75 років), які можуть мати підвищений ризик розвитку небажаних явищ.

Виснаження внутрішньосудинного рідинного об'єму.

Пацієнтам з виснаженням внутрішньосудинного рідинного об'єму або солі (наприклад, пацієнти, у яких спостерігається блювання, діарея або які приймають високі дози діуретиків) застосування препарату ЕдарбіКлор® слід розпочинати під ретельним медичним наглядом лише після відновлення належного об'єму (див. розділ «Особливості застосування»).

Транзиторна гіпотензивна реакція, обумовлена виснаженням об'єму, не перешкоджає подальшому лікуванню пацієнтів, яке зазвичай може бути продовжено без особливих труднощів після стабілізації артеріального тиску і об'єму крові.

Серцева недостатність.

Слід виявляти обережність щодо пацієнтів з артеріальною гіпертензією та застійною серцевою недостатністю, оскільки досвід застосування препарату ЕдарбіКлор® цим пацієнтам відсутній.

Пацієнти негроїдної раси.

Пацієнтам негроїдної раси, які зазвичай характеризуються як гіпертоніки «з низьким рівнем реніну» з ослабленою відповіддю на блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), корекція дози не потрібна. Вплив на артеріальний тиск і профіль безпеки препарату ЕдарбіКлор® у пацієнтів негроїдної раси та представників інших рас аналогічні.

Діти. Препарат ЕдарбіКлор® не призначають дітям, оскільки дані щодо безпеки та ефективності застосування дітям (віком до 18 років) відсутні.

Передозування.

Є обмежені дані щодо передозування препаратом.

Азилсартану медоксоміл. Зважаючи на фармакологічні ефекти, основним проявом передозування азилсартану медоксомілом, ймовірно, буде симптоматична гіпотензія і запаморочення. Під час контрольованих клінічних досліджень за участю здорових добровольців азилсартану медоксоміл, який застосовували у дозах до 320 мг 1 раз на добу протягом 7 днів, переносився добре. У разі передозування необхідно проводити підтримувальну терапію з огляду на клінічний стан пацієнта. Азилсартан не виводиться за допомогою діалізу.

Хлорталідон. До симптомів гострого передозування належать: нудота, слабкість, запаморочення та порушення електролітного балансу. Специфічний антидот до препарату відсутній. Рекомендоване промивання шлунка з подальшою підтримувальною терапією. За необхідності до цієї терапії можна додати розчин декстрози і натрію хлориду з калієм, який слід вводити внутрішньовенно з обережністю.

Побічні реакції.

У таблиці 1 за категоріями «система-орган-клас» та за частотою представлено небажані реакції, що розглядаються як принаймні можливо пов'язані з лікуванням. Частота визначається згідно з наведеними нижче критеріями.

Дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1 000 до < 1/100), рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (частоту не можна визначити на основі наявних даних).

Таблиця 1

Клас систем та органів	**Частота**	**Побічні реакції**
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи	Нечасто	Анемія
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Часто	Підвищення рівня сечової кислоти в крові, гіперурикемія
	Нечасто	Гіпокаліємія, підвищення рівня калію в крові, гіпонатріємія, зниження рівня натрію в крові, подагра
Розлади з боку нервової системи	Часто	Запаморочення, постуральне запаморочення
	Нечасто	Непритомність, парестезія
Розлади з боку судинної системи	Часто	Гіпотензія
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Діарея, нудота
	Нечасто	Блювання
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Нечасто	Висипання, свербіж
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Часто	М'язові спазми
	Невідомо	Артралгія
Загальні розлади та ураження в місці введення препарату	Часто	Стомлюваність
Лабораторні дослідження	Дуже часто	Підвищений рівень креатиніну в крові
	Часто	Підвищений рівень сечовини в крові
	Нечасто	Підвищений рівень глюкози в крові

Додаткова інформація про окремі компоненти.

Побічні реакції, які, як відомо, виникають при застосуванні кожного компонента окремо, але не спостерігаються в клінічних дослідженнях, можуть виникати під час лікування препаратом ЕдарбіКлор®.

Азилсартану медоксоміл.

Крім побічних реакцій, зазначених вище для препарату ЕдарбіКлор®, були зареєстровані такі

побічні реакції для азилсартану медоксомілу, як периферичні набряки, мігрень і підвищений рівень креатинфосфокінази в крові, що були зареєстровані як нечасті.

Під час клінічних випробувань рідко повідомлялося про порушення функції нирок. Тяжкий ангіоневротичний набряк може виникати рідко (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000).

Хлорталідон.

Крім побічних реакцій, зазначених вище щодо препарату ЕдарбіКлор®, були зареєстровані побічні реакції при застосуванні хлорталідону (див. табл. 2).

Таблиця 2

Клас систем та органів	**Частота**	**Побічні реакції**
Порушення з боку кровоносної та лімфатичної системи	Рідко	Тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, еозинофілія
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Дуже часто	Підвищення рівня ліпідів в крові
	Часто	Гіпомагніємія
	Рідко	Гіперкальціємія, глюкозурія, погіршення метаболічного стану при цукровому діабеті
	Дуже рідко	Гіпохлоремічний алкалоз
Розлади з боку нервової системи	Рідко	Головний біль
Розлади з боку серцевої системи	Часто	Ортостатична гіпотензія
	Рідко	Серцева аритмія
Розлади з боку органів зору	Частота невідома	Хоріоїдальний випіт
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Рідко	Ідіосинкратичний набряк легенів
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Втрата апетиту, незначні шлунково-кишкові розлади
	Рідко	Закреп, біль у шлунку
	Дуже рідко	Панкреатит
Розлади з боку печінки і жовчовивідних шляхів	Рідко	Внутрішньопечінковий холестаз або жовтяниця
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	Часто	Кропив’янка
	Рідко	Фотосенсибілізація, шкірний васкуліт
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Рідко	Алергічний інтерстиціальний нефрит
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Часто	Імпотенція

Опис окремих побічних реакцій.

Порушення функції нирок і ниркова недостатність були зареєстровані як нечасті побічні реакції в поєднанні з підвищенням креатиніну крові; більшість з цих випадків були оборотними

або під час лікування, або після припинення застосування препарату ЕдарбіКлор®, і жоден з них не вимагав проведення діалізу.

Як і у разі застосування інших АРА, рідко може виникати тяжкий ангіоневротичний набряк (від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000).

Повідомлялося про випадки кишкового ангіоневротичного набряку після застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Особливості застосування»).

Лабораторні дослідження.

Креатинін сироватки крові.

Підвищення рівня креатиніну в крові є відомим фармакологічним ефектом антагоністів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), таких як антагоністи рецепторів ангіотензину II та інгібітори АПФ, і пов'язане зі ступенем зниження артеріального тиску. Лікування препаратом ЕдарбіКлор® призводило до більшої частоти підвищення рівня креатиніну в крові порівняно з прийомом азилсартану медоксомілу та хлорталідону. Підвищення рівнів креатиніну були, як правило, транзиторними або непрогресуючими і оборотними та асоціювалися із більш вираженим зниженням артеріального тиску.

Сечова кислота.

Застосування препарату ЕдарбіКлор® було пов'язане з підвищенням рівня сечової кислоти в сироватці крові, що узгоджується з відомими фармакологічними ефектами діуретиків. Підвищення рівня сечової кислоти залежить від дози хлорталідону, хоча повідомлення про маніфестацію подагри в різних групах лікування були нечастими, навіть у довгострокових дослідженнях.

Гемоглобін і гематокрит.

Застосування препарату ЕдарбіКлор® асоціювалося з невеликим зниженням гематокриту, рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, що узгоджується з відомими фармакологічними ефектами інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Постмаркетинговий період. Спостерігалися такі небажані реакції: нудота, непритомність, втрата свідомості, висипи, свербіж, ангіоневротичний набряк. Оскільки дані про ці реакції стосуються групи пацієнтів невизначеної чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їхню частоту або встановити наявність причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 14 таблеток у блістері; по 1 або по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Такеда Ірландія Лтд, Ірландія / Takeda Ireland Ltd, Ireland.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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