

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**21.06.2016 № 610**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/15204/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**30.01.2019 № 231**

**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 «А/С» та «40/12,5» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Антагоністи ангіотензину II та діуретики.

Код АТХ C09D A09.

**Фармакологічні властивості.**

*Механізм дії.* Діючі речовини препарату ЕдарбіКлор® впливають на два окремих механізми, що задіяні у регулюванні кров'яного тиску.

Тіазидні та тіазидоподібні діуретики діють насамперед на дистальну частину каналців нирок (початковий відділ звивистого каналця), пригнічуючи реабсорбцію іонів NaCl (протидіючи котранспортеру Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) та сприяючи реабсорбції Ca<sup>++</sup> (за допомогою невідомого механізму). Підвищене виведення Na<sup>+</sup> та води до кортикальної збиральної трубочки та/або збільшення швидкості потоку спричиняє підвищення секреції та виведення K<sup>+</sup> та H<sup>+</sup>.

Азилсартану медоксоміл. Ангіотензин II утворюється з ангіотензину I внаслідок реакції, що каталізується ангіотензин-перетворювальними ферментами (АПФ, кіназа II). Ангіотензин II є основним пресорним агентом ренін-ангіотензинової системи, котрий впливає на звуження судин, стимуляцію синтезу та вивільнення альдостерону, серцеву стимуляцію та ниркову реабсорбцію натрію. Азилсартану медоксоміл – це пероральний препарат, який під час абсорбції швидко перетворюється під впливом естераз на активну речовину азилсартан.

Азилсартан блокує вазоконстрикторну та альдостерон-секреторну дію ангіотензину II завдяки селективному блокуванню зв'язування ангіотензину II з рецептором AT<sub>1</sub> у багатьох тканинах, таких як гладка мускулатура судин та надниркова залоза. Таким чином, його дія не залежить від шляхів синтезу ангіотензину II.

Рецептор AT<sub>2</sub> також присутній у багатьох тканинах, однак даних про зв'язок цього рецептора із серцево-судинним гомеостазом немає. Азилсартан має афінність до рецептора AT<sub>1</sub>, що у 10000 разів вища порівняно з рецептором AT<sub>2</sub>.

Блокада ренін-ангіотензинової системи за допомогою інгібіторів АПФ, які інгібують біосинтез ангіотензину II з ангіотензину I, широко застосовується у лікуванні артеріальної гіпертензії. Інгібітори АПФ також інгібують розпад брадикініну – реакція, яка каталізується АПФ. Оскільки азилсартан не інгібує АПФ (кіназа II), він не повинен впливати на рівні брадикініну. Дотепер невідомо, чи є зазначена різниця клінічно релевантною. Азилсартан не зв'язується та не блокує інші рецептори або іонні канали, які є важливими для серцево-судинної регуляції.

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

Хлорталідон. Хлорталідон викликає діурез з підвищеною екскрецією натрію та хлору.

Місце дії хлорталідону – дистальна частина каналців нирок (початковий відділ звивистого каналця) через пригнічення реабсорбції іонів NaCl (протидіючи котранспортеру Na<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>) та сприяння реабсорбції Ca<sup>++</sup> (за допомогою невідомого механізму). Підвищене виведення Na<sup>+</sup> та води до кортикальної збиральної трубочки та/або збільшення швидкості потоку спричиняє підвищення секреції та виведення K<sup>+</sup> та H<sup>+</sup>. Діуретична дія хлорталідону призводить до зниження об'єму екстрацелюлярної рідини, об'єму плазми, серцевого викиду, загального обмінного натрію, швидкості клубочкової фільтрації та ниркового плазматокру. Незважаючи на те, що механізм дії хлорталідону та пов'язаних з ним лікарських засобів не є повністю дослідженим, вважають, що гіпонатріємія та гіповолемія є основою його антигіпертензивної дії.

*Фармакодинаміка.*

ЕдарбіКлор<sup>®</sup> у таблетках є ефективним лікарським засобом для зниження кров'яного тиску. Як азилсартану медоксоміл, так і хлорталідон знижують кров'яний тиск шляхом зниження загального периферичного тиску судин за допомогою комплементарних механізмів.

Азилсартану медоксоміл. Азилсартан інгібує пресорні дії інфузії ангіотензину II залежно від дози. Однократна доза азилсартану, еквівалентна 32 мг азилсартану медоксомілу, інгібувала максимальну пресорну дію приблизно на 90 % на піку та приблизно на 60 % через 24 години. Концентрації ангіотензину I та II у плазмі та активність реніну у плазмі підвищувались, тоді як концентрація альдостерону у плазмі знижувалась після однократного та повторного введення азилсартану медоксомілу здоровим суб'єктам; клінічно значущих ефектів на рівень калію або натрію у сироватці крові не було виявлено.

Хлорталідон. Діуретична дія хлорталідону починається приблизно через 2,6 години та триває до 72 годин.

*Фармакокінетика.*

Після перорального застосування препарату ЕдарбіКлор<sup>®</sup> азилсартан та хлорталідон досягають своїх пікових концентрацій у плазмі через 3 та 1 годину відповідно. Швидкість, C<sub>max</sub> (максимальна концентрація у плазмі), T<sub>max</sub> (час досягнення максимальної концентрації) та ступінь поглинання AUC (площа під кривою «концентрація–час») азилсартану є подібними при застосуванні окремо або з хлорталідоном. AUC поглинання хлорталідону є подібною при застосуванні окремо або з азилсартану медоксомілом; однак показник C<sub>max</sub> хлорталідону у препараті ЕдарбіКлор<sup>®</sup> є на 45–47 % вищим.

Прийом їжі не спричиняє клінічно значущого впливу на біодоступність азилсартану чи хлорталідону, що є складовими препарату ЕдарбіКлор<sup>®</sup>.

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

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.

*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.

У щурів мінімальна радіоактивність, пов'язана з азилсартаном, долає гематоенцефалічний бар'єр. Азилсартан проникає через плацентарний бар'єр вагітних самок щурів та розподіляється у плоді.

Хлорталідон. У цільній крові хлорталідон головним чином зв'язується з карбоангідразою, яка міститься в еритроцитах. У плазмі приблизно 75 % хлорталідону зв'язується з білками плазми крові, 58 % лікарського засобу зв'язується з альбуміном. Хлорталідон долає плацентарний бар'єр і потрапляє в 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 та виведення.*

Азилсартану медоксоміл. При застосуванні як монотерапії або в комбінації з хлорталідоном період напіввиведення азилсартану медоксомілу з плазми становить 11–13 годин. Азилсартан метаболізується до двох основних метаболітів. Основний метаболіт у плазмі крові утворюється шляхом О-деалкілування, його позначають як метаболіт М-II, в той час як вторинний метаболіт утворюється за допомогою декарбоксілування, 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.

Після перорального застосування азилсартану медоксомілу, міченого радіоактивним ізотопом  $^{14}\text{C}$ , 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 акумуляції у плазмі не відбувається.

Хлорталідон. При застосуванні як монотерапії або в комбінації з азилсартану медоксомілом період напіввиведення хлорталідону з плазми становить 42–45 годин.

Період напіввиведення після прийому повторних доз залишається незмінним. Більша частина абсорбованої дози хлорталідону виводиться з організму нирками, при цьому середній нирковий кліренс становить 46–70 мл/хв. І навпаки, метаболізм і екскреція через печінку і жовч відіграють незначну роль у виведенні цієї речовини. Приблизно 60–70 % хлорталідону виводиться з сечею та калом протягом 120 годин переважно в незміненому вигляді.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії з метою зниження кров'яного тиску:

- у пацієнтів, у яких артеріальний тиск адекватно не контролюється монотерапією;
- як початкова терапія для пацієнтів, які потребують комбінованої антигіпертензивної терапії.

### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату;
- анурія;
- резистентна до терапії гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія;
- тяжкі порушення функції печінки та нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв);
- холестаза, обструкція жовчовивідних шляхів;
- вагітність та годування груддю;
- не застосовувати разом із аліскірен-вмісними засобами пацієнтам із цукровим діабетом;
- дитячий вік;
- протипоказано жінкам, які планують вагітність.

### **Взаємодія з іншими лікарськими препаратами та інші види взаємодій.**

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 із одночасним застосуванням азилсартану медоксомілу або азилсартану з амлодипіном, антацидами, хлорталідоном, дигоксином, флуконазолом, глібуридом, кетоконазолом, метформіном, піоглітазоном та варфарином не спостерігалось жодних клінічно значущих лікарських взаємодій. Таким чином, азилсартану медоксоміл можна застосовувати одночасно з цими лікарськими засобами.

*Нестероїдні протизапальні препарати, в тому числі селективні інгібітори циклооксигенази-2 (інгібітори ЦОГ-2).* 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. Ці ефекти є зазвичай оборотними. У пацієнтів, які отримують препарат ЕдарбіКлор® та НПЗП, необхідно періодично контролювати функцію нирок.

НПЗП, в тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, можуть послаблювати антигіпертензивний ефект препарату ЕдарбіКлор®.

*Подвійна блокада ренін-ангіотензинової системи (РАС).* Подвійна блокада РАС антагоністами рецепторів ангіотензину, інгібіторами АПФ або аліскіреном асоціюється з підвищеним ризиком розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та змін функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією цими засобами. Більшість пацієнтів, які отримують комбінацію з двох інгібіторів РАС, не отримують додаткових переваг порівняно з монотерапією цими засобами. Слід уникати комбінованого застосування інгібіторів РАС. У пацієнтів, які отримують препарат ЕдарбіКлор® та інші засоби, які впливають на РАС, слід проводити ретельний моніторинг рівня артеріального тиску, стану функції нирок та вмісту електролітів.

Не можна одночасно призначати аліскірен та препарат ЕдарбіКлор® пацієнтам із цукровим діабетом. Слід уникати застосування аліскірену та препарату ЕдарбіКлор® пацієнтам із порушенням функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв).

*Хлорталідон.* Під дією діуретиків, наприклад, хлорталідону, зменшується нирковий кліренс літію, що підвищує його токсичність. При застосуванні препарату ЕдарбіКлор®

рекомендується моніторинг рівня літію в організмі.

*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.

### **Особливості застосування.**

#### *Фетотоксичність.*

Азилсартану медоксоміл. Застосування лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, під час II та III триместрів вагітності призводить до погіршення функції нирок плода, збільшення захворюваності і смертності плода та новонароджених. Олігогідрамніон, який виникає внаслідок цього лікування, може асоціюватися із гіпоплазією легень та деформацією кісток скелета у плода. До потенційних небажаних явищ у новонароджених належать: гіпоплазія черепа, анурія, артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність та смерть. При виявленні вагітності слід відмінити препарат ЕдарбіКлор® якомога швидше.

Хлорталідон. Тіазиди проникають через плацентарний бар'єр та виявляються у пуповинній крові. До небажаних явищ у плода та новонароджених належать жовтяниця та тромбоцитопенія.

*Артеріальна гіпотензія у пацієнтів з гіповолемією або дефіцитом солей в організмі.* У пацієнтів з активованою ренін-ангіотензиною системою, а саме у пацієнтів з гіповолемією або дефіцитом солей в організмі (наприклад, у пацієнтів, які отримують високі дози діуретиків), після початку лікування препаратом ЕдарбіКлор® може виникнути симптоматична артеріальна гіпотензія. Таким пацієнтам не доцільно призначати як початкову терапію більше ніж один засіб, тому перед початком лікування препаратом ЕдарбіКлор® слід відкоригувати об'єм циркулюючої крові в організмі. Якщо артеріальна гіпотензія все ж виникла, пацієнта необхідно покласти в горизонтальне положення та, за необхідності, внутрішньовенно інфузійно ввести фізіологічний розчин натрію хлориду. Транзиторна гіпотензивна реакція не є протипоказанням для подальшого лікування, яке зазвичай може бути успішно продовжене після стабілізації артеріального тиску.

#### *Погіршення функції нирок.*

У пацієнтів із нирковою недостатністю необхідно проводити моніторинг функції нирок. У разі появи ознак прогресування ниркової недостатності слід прийняти рішення щодо призупинення або повної відміни лікування препаратом ЕдарбіКлор®.

Азилсартану медоксоміл. Через інгібування ренін-ангіотензинової системи у пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю, які приймають препарат ЕдарбіКлор®, можна очікувати зміни з боку функції нирок. У пацієнтів, у яких функція нирок залежить від активності ренін-ангіотензинової системи (наприклад, у пацієнтів із тяжкою застійною серцевою недостатністю, стенозом ниркових артерій або гіповолемією), лікування інгібіторами АПФ та антагоністами рецепторів ангіотензину асоціюється з олігурією або прогресуючою азотемією, а також, у рідких випадках, із розвитком гострої ниркової недостатності та летальними наслідками. Подібні наслідки можна очікувати у пацієнтів, які приймають препарат ЕдарбіКлор®.

У дослідженнях впливу інгібіторів АПФ у пацієнтів з одно- або двобічним стенозом ниркових артерій спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові або рівня азоту сечовини в крові. Досвід тривалого застосування азилсартану медоксомілу пацієнтам з одно- або двобічним стенозом ниркових артерій наразі відсутній, але можна очікувати подібні результати.

Хлорталідон. У пацієнтів із захворюванням нирок хлорталідон може спричинити виникнення азотемії. У разі появи ознак прогресування ниркової недостатності, яке визначається підвищенням рівнів азоту сечовини в крові, слід прийняти рішення щодо призупинення або повної відміни лікування діуретиком.

*Порушення рівнів сироваткових електролітів.*

Тіазидні діуретики можуть викликати гіпонатріємію та гіпокаліємію. Лікарські засоби, які інгібують ренін-ангіотензинову систему, можуть спричинити гіперкаліємію. Гіпокаліємія є дозозалежною небажаною реакцією, яка може розвинути при застосуванні хлорталідону. Супутнє призначення дигіталісу може підсилити несприятливий вплив гіпокаліємії. Слід періодично перевіряти сироваткові рівні електролітів.

Препарат ЕдарбіКлор® зменшує гіпокаліємію, асоційовану із застосуванням хлорталідону. Серед пацієнтів із нормальними вихідними рівнями калію їх зниження (до менш ніж 3,4 ммоль/л) спостерігалось у 1,7 % пацієнтів, які приймали препарат ЕдарбіКлор®, у 0,9 % пацієнтів, які приймали азилсартану медоксоміл, та у 13,4 % пацієнтів, які приймали хлорталідон.

*Гіперурикемія.*

Хлорталідон. Застосування хлорталідону або інших тіазидних діуретиків може призводити до гіперурикемії або маніфестації явної подагри у окремих пацієнтів.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Застосування антагоністів ангіотензину II протипоказано вагітним жінкам або жінкам, які планують вагітність. Застосування лікарських засобів, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, під час II та III триместрів вагітності призводить до погіршення функції нирок плода, збільшення захворюваності і смертності плода та новонароджених. Олігогідрамніон, який виникає внаслідок цього лікування, може асоціюватися із гіпоплазією легень та деформацією кісток скелета у плода. До потенційних небажаних явищ у новонароджених належать: гіпоплазія черепа, анурія, артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність та смерть. При виявленні вагітності слід відмінити препарат ЕдарбіКлор® якомога швидше. Вищеназвані несприятливі клінічні наслідки зазвичай асоціюються із застосуванням антигіпертензивних лікарських засобів під час II та III триместрів вагітності. Більшість епідеміологічних досліджень, що вивчали зміни з боку плода після застосування антигіпертензивних препаратів у I триместрі вагітності, не відзначали жодних особливих ефектів у препаратів, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, у порівнянні з іншими антигіпертензивними препаратами. Для оптимізації клінічних наслідків для матері і плода необхідне належне лікування артеріальної гіпертензії у матері під час вагітності препаратами з вивченим профілем безпеки.

Необхідно ретельно спостерігати за немовлятами, які зазнали внутрішньоутробного впливу препарату ЕдарбіКлор® в анамнезі, оскільки можливе виникнення артеріальної гіпотензії, олігурії та гіперкаліємії.

*Годування груддю.* Невідомо, чи екскретується азилсартан в грудне молоко людини, але азилсартан в невеликих концентраціях екскретується в грудне молоко тварин при лактації, а тіазидоподібні діуретики, такі як хлорталідон, екскретуються у грудне молоко людини. З огляду на потенційну можливість виникнення небажаних ефектів у немовлят на грудному вигодовуванні, необхідно прийняти рішення стосовно припинення годування груддю або відміни препарату з урахуванням важливості цього препарату для матері.

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

Даних щодо впливу препарату на швидкість психомоторних реакцій при керуванні автотранспортом або іншими механізмами немає, але слід враховувати можливість запаморочення або підвищеної стомлюваності.

***Спосіб застосування та дози.***

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 доза за потреби може бути збільшена до 40/25 мг з метою досягнення цільового рівня артеріального тиску.

Застосування препарату ЕдарбіКлор® у дозах понад за 40/25 мг є недоцільним.

Препарат ЕдарбіКлор® можна застосовувати для забезпечення додаткового зниження артеріального тиску у пацієнтів, у яких гіпертензія недостатньо контролюється на фоні монотерапії антагоністом рецепторів ангіотензину II або діуретиком. Пацієнти, у яких не забезпечується належний контроль на фоні прийому азилсартану медоксомілу у дозі 80 мг, можуть досягти додаткового клінічного зниження систолічного/діастолічного артеріального тиску на 13/6 мм рт. ст. після призначення препарату ЕдарбіКлор® у дозі 40/12,5 мг. Пацієнти, у яких не забезпечується належний контроль на фоні прийому хлорталідону у дозі 25 мг, можуть досягти додаткового клінічного зниження артеріального тиску на 10/7 мм рт. ст. після призначення препарату ЕдарбіКлор® у дозі 40/12,5 мг.

Препарат ЕдарбіКлор® можна застосовувати як терапію першої лінії, якщо пацієнт потребує комплексної терапії для досягнення цільового рівня артеріального тиску.

Пацієнти, для яких вже підібрано дози окремих складових препарату (азилсартану медоксомілу та хлорталідону), можуть натомість отримувати відповідну дозу препарату ЕдарбіКлор®.

За потреби препарат ЕдарбіКлор® можна призначати разом з іншими антигіпертензивними препаратами.

Перед початком лікування препаратом ЕдарбіКлор® необхідно відкоригувати гіповолемію, у разі наявності, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок та у пацієнтів, які отримують високі дози діуретиків (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам, у яких спостерігаються дозозалежні небажані реакції на хлорталідон, можна призначити препарат ЕдарбіКлор®, починаючи з нижчої дози хлорталідону (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Особливі групи пацієнтів.

##### *Порушення функції нирок.*

Безпечність та ефективність препарату ЕдарбіКлор® для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (розрахункова ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) не встановлені. Для пацієнтів з легким (розрахункова ШКФ 60–90 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) та помірним (розрахункова ШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) ступенем ниркової недостатності коригування дози препарату не потрібне.

Хлорталідон. Хлорталідон може сприяти виникненню азотемії.

##### *Порушення функції печінки.*

Азилсартану медоксоміл. Для пацієнтів з легким та помірним ступенем печінкової недостатності коригування дози препарату не потрібне. Дія азилсартану медоксомілу у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю не вивчалась.

Хлорталідон. Незначні зміни водно-електролітного балансу можуть сприяти розвитку печінкової коми у пацієнтів із порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки.

##### *Пацієнти літнього віку.*

Для пацієнтів літнього віку коригування дози препарату ЕдарбіКлор® не потрібне.

*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 людини.

Азилсартану медоксоміл. Є обмежені дані щодо передозування препаратом у людини. 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. Рівень LD50 препарату при пероральному застосуванні у тварин становить більше 25 000 мг/кг маси тіла. Мінімальна летальна доза для людини не встановлена. Специфічний антидот до препарату відсутній. Рекомендоване промивання шлунка з подальшою підтримувальною терапією. За необхідності до цієї терапії можна додати розчин декстрази і натрію хлориду з калієм, який слід вводити внутрішньовенно з обережністю.

### ***Побічні реакції.***

***Азилсартану медоксоміл.*** Побічні реакції, вірогідно пов'язані з лікуванням, що були виявлені в контрольованих клінічних дослідженнях із частотою  $\geq 0,3$  % та вище, ніж у плацебо-групі, наведені нижче.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* діарея, нудота.

*Загальні розлади:* астенія, стомлюваність.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* спазм м'язів.

*З боку нервової системи:* запаморочення, постуральне запаморочення.

*З боку дихальної системи:* кашель.

*Метаболічні та аліментарні розлади:* гіпонатріємія.

*З боку серцево-судинної системи:* артеріальна гіпотензія.

***Хлорталідон.*** У клінічних дослідженнях з вивчення хлорталідону спостерігалися такі небажані реакції: висипи, головний біль, запаморочення, шлунково-кишковий розлад та підвищення рівнів сечової кислоти і холестерину.

*Зміни лабораторних показників.* У факторіальному дослідженні клінічно значущі зміни з боку стандартних лабораторних показників на фоні застосування рекомендованих доз препарату ЕдарбіКлор<sup>®</sup> зустрічалися нечасто.

*Показники функції нирок.* 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 із ступенем зниження артеріального тиску. Частота наступного підвищення рівнів креатиніну на  $\geq 50$  % від вихідного рівня та більше верхньої межі норми у пацієнтів, які приймали рекомендовані дози препарату ЕдарбіКлор<sup>®</sup>, становила 2,0 % у порівнянні із 0,4 % і 0,3 % на фоні застосування азилсартану медоксомілу та хлорталідону відповідно. Підвищення рівнів креатиніну були, як правило, транзиторними або непрогресуючими і оборотними та асоціювалися із більш вираженим зниженням артеріального тиску.

На фоні застосування препарату ЕдарбіКлор<sup>®</sup> спостерігалася підвищення рівнів азоту сечовини крові (АСК) в середньому до 5,3 мг/дл, порівняно з 1,5 мг/дл при прийомі азилсартану медоксомілу і 2,5 мг/дл при прийомі хлорталідону.

*Постмаркетинговий період.* Спостерігалися такі небажані реакції: нудота, непритомність, втрата свідомості, висипи, свербіж, ангіоневротичний набряк. Оскільки дані про ці реакції стосуються групи пацієнтів невизначеного обсягу, не завжди можливо достовірно оцінити їх 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.

**Дата останнього перегляду 30.01.2019**