



АЗИРТАН

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Азиртан.

Международное непатентованное название: азилсартана медоксомил.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: азилсартана камедоксомил экв. азилсартану медоксомилу 40 мг

Красители: хинолиновый желтый Lake и титана диоксид.

Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист.

Код АТХ: C09CA09.

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика;

Антигипертензивное средство, специфический антагонист рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1).

Азилсартана медоксомил является пролекарством. Быстро превращается в активную молекулу азилсартана, которая избирательно препятствует развитию эффектов ангиотензина II путем блокирования его связывания с рецепторами AT1 в различных тканях. Ангиотензин II является первичным вазоактивным гормоном РААС с эффектами, включающими вазоконстрикцию, сердечную стимуляцию, стимуляцию синтеза и высвобождение альдостерона, и, как следствие, почечную реабсорбцию натрия.

Блокада рецепторов AT1 ингибирует отрицательный регуляторный ответ ангиотензина II на секрецию ренина, но итоговое повышение в плазме активности ренина и уровня циркулирующего ангиотензина II не подавляет антигипертензивный эффект азилсартана.

Антигипертензивный эффект азилсартана медоксомила развивается в течение первых 2 недель применения с достижением максимального терапевтического эффекта через 4 недели. Снижение АД после приема внутрь однократной дозы обычно достигается в течение нескольких часов и сохраняется в течение 24 ч.

Синдром отмены (резкое повышение АД после отмены препарата) после внезапной отмены после длительной терапии (в течение 6 месяцев) азилсартана медоксомилом не наблюдался.

Безопасность и эффективность применения препарата не зависят от возраста пациентов, но большая чувствительность к снижению АД у некоторых пожилых пациентов не может быть исключена. Как и при применении других АРА II и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антигипертензивный эффект менее выражен у пациентов негроидной расы (обычно популяция с низкой активностью ренина в плазме крови).

У пациентов с диабетической нефропатией также не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и АРА II.

Одновременное применение азилсартана медоксомила 40 и 80 мг с дигидропиридиновыми блокаторами медленных кальциевых каналов (БМК) (амлодипин) или тиазидными диуретиками (хлорталидон) приводит к дополнительному снижению АД по сравнению с гипотензивными средствами, применяемыми в монотерапии.

Влияние на процессы реполяризации.

Азилсартана медоксомила азилсартана медоксомила увеличивать интервал QT/QTc проводилась у здоровых добровольцев во время исследования QT/QTc. При применении дозы 320 мг азилсартана медоксомила увеличение интервала QT/QTc не отмечено. QTc — корригированная (относительно частоты сердечных сокращений (ЧСС) величина интервала QT), относительная величина. Так как длительность интервала QT зависит от частоты сердечного ритма (удлиняясь при его замедлении), для оценки она должна быть скорректирована относительно ЧСС. Удлинение интервала QT отражает неоднородность процессов реполяризации миокарда желудочков и расценивается как независимый показатель, указывающий на возможность появления фатальных нарушений ритма сердца.

Фармакокинетика;

Всасывание.

Расчетная абсолютная биодоступность азилсартана медоксомила при приеме внутрь составляет примерно 60% по данным профиля концентраций в плазме крови. Стах азилсартана в плазме крови в среднем достигается в течение 1,5-3 ч после приема препарата внутрь. Прием пищи не влияет на биодоступность азилсартана.

Распределение.

Фармакокинетика азилсартана медоксомила пропорциональна дозировке в диапазоне доз от 20 мг до 320 мг после однократного или многократного приема внутрь. Vd азилсартана составляет около 16 л. Азилсартан связывается с белками плазмы крови (более 99%), преимущественно с альбуминами. Связь с белками плазмы крови сохраняется постоянной при концентрации азилсартана в плазме крови, значительно превышающей диапазон, достигаемый при приеме в рекомендуемых дозах. Css азилсартана достигается в течение 5 дней, его кумуляции в плазме крови при ежедневном применении 1 раз/сут не происходит. Исследования на животных с радиоактивными метками показали, что количество азилсартана, проникающего через ГЭБ, минимально.

Метаболизм.

После приема внутрь во время абсорбции из ЖКТ азилсартана медоксомила превращается в фармакологически активный метаболит азилсартан под действием фермента карбоксиметиленбутоксидазы в кишечнике и печени. Азилсартан метаболизируется до двух первичных метаболитов преимущественно в печени. Основной метаболит в плазме крови формируется O-деакилированием и обозначается как метаболит M-II, второстепенный метаболит образуется декарбокислированием и обозначается как метаболит M-I. Значения AUC для этих метаболитов у человека составляют соответственно 50% и менее 1% по сравнению с азилсартаном. M-I и M-II не влияют на фармакологическую активность азилсартана. Основным ферментом, обеспечивающим метаболизм азилсартана, является изофермент CYP2C9.

Выведение.

Азилсартан и его метаболиты выводятся из организма, как через кишечник, так и почками. Исследования показали, что после приема внутрь азилсартана медоксомила, около 55% (преимущественно в виде метаболита M-I) обнаруживается в кале и около 42% (15% - в виде азилсартана, 19% - в виде метаболита M-II) - в моче. T1/2 азилсартана составляет около 11 ч, почечный клиренс - около 2,3 мл/мин.

Фармакокинетика у особых групп пациентов.

Фармакокинетика азилсартана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучалась.

Фармакокинетика азилсартана у молодых пациентов (18-45 лет) и пациентов пожилого возраста (65-85 лет) значительно не отличается. У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени AUC была увеличена на 30%, 25% и 95% соответственно. Увеличения AUC (5%) у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, не наблюдалось. Клинические данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой степенью или терминальной стадией почечной недостаточности отсутствуют. Азилсартан не выводится из системного кровотока посредством гемодиализа.

Применение азилсартана более 5 дней у пациентов с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) степенью тяжести печеночной недостаточности ведет к небольшому увеличению AUC (в 1,3-1,6 раз, соответственно).

Фармакокинетика азилсартана у пациентов с тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности не изучалась. Фармакокинетика азилсартана у мужчин и женщин значительно не отличается. Коррекционные дозы в зависимости от пола не требуются.

Показания к применению:

Эссенциальная гипертензия.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный прием алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения).

С осторожностью:

Узкая почечная хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин);

двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки;

ишемическая кардиомиопатия;

ишемические цереброваскулярные заболевания;

состояние после трансплантации почки;

состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли;

при одновременном применении с большими дозами диуретиков; - первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемию;

стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);

возраст старше 75 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Беременность.

В исследованиях на животных выявлено, что азилсартан и M-II проникают через плацентарный барьер.

У пациентов, планирующих беременность, следует начать терапию альтернативными антигипертензивными препаратами с установленным профилем безопасности для беременных. Сразу после подтверждения беременности следует прекратить прием препарата Азиртан и, если это необходимо, начать курс лечения препаратами, разрешенными для применения при беременности.

Как и при применении любого другого препарата, оказывающего влияние на РААС, могут возникать повреждения плода (нарушение функции почек, олигогидрамнион, задержка оссификации черепа) во II и III триместрах беременности.

Если применение препарата произошло во II и III триместрах беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование черепа и выделительной функции почек плода.

У новорожденных, матери которых получали терапию препаратом Азиртан, может развиться артериальная гипотензия, почечная недостаточность, гиперкалиемию, в связи с чем, новорожденные должны находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Период грудного вскармливания.

Отсутствуют сведения о способности азилсартана и/или его метаболитов проникать в грудное молоко. В исследованиях на животных выявлено, что азилсартан и M-II выделяются с молоком лактирующих крыс.

По причине отсутствия опыта применения препарата Азиртан у женщин в период грудного вскармливания не рекомендуется его применение у данной категории пациентов. Предпочтительно применение препаратов с наиболее изученным профилем безопасности, особенно в период ухода за новорожденным или недоношенным ребенком.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь 1 раз/сут независимо от приема пищи.

Рекомендованная начальная доза - 40 мг 1 раз/сут. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной - 80 мг 1 раз/сут. Максимальная суточная доза составляет 80 мг.

В случае неадекватного контроля АД при применении препарата Азиртан в качестве монотерапии возможно его одновременное применение с другими антигипертензивными препаратами, включая диуретики (хлорталидон и гидрохлоротиазид) и дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин).

Препарат Азиртан следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациенту следует сообщить об этом врачу.

В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Азиртан.

Не требуется коррекция начальной дозы препарата Азиртан у пациентов пожилого возраста. Однако у пациентов в возрасте старше 75 лет доза 20 мг может рассматриваться как начальная (повышается риск развития артериальной гипотензии).

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести. Нет клинического опыта применения азилсартана медоксомила у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и терминальной стадией почечной недостаточности, поэтому применяйте препарат у данной категории пациентов следует с осторожностью. Необходим мониторинг выделительной функции почек.

Из-за ограниченного опыта применения азилсартана медоксомила у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести рекомендуется начинать лечение с дозы 20 мг 1 раз/сут и проводить его под тщательным наблюдением. Не рекомендуется применение препарата у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени по причине отсутствия клинического опыта.

Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК).

Препарат Азиртан следует назначать пациентам со снижением ОЦК и/или гипонатриемией (например, пациентам с длительной рвотой, диареей, или принимающим диуретики в больших дозах) только в условиях строгого медицинского контроля. Рекомендуется начинать лечение с дозировки 20 мг 1 раз/сут.

Сердечная недостаточность.

По причине отсутствия клинического опыта следует с осторожностью применять препарат Азиртан у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA).

Побочные действия:

Частота побочных реакций определялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); включая отдельные сообщения; неуточненной частоты (частота не может быть подсчитана доступным данным).

Со стороны нервной системы: часто - головокружение.

Со стороны сосудов: нечасто - выраженное снижение АД.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - диарея; нечасто - тошнота.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - сыпь, зуд; редко - ангионевротический отек.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - мышечные спазмы.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: часто - повышение активности КФК; нечасто - повышение концентрации креатинина, гиперферемия.

Общие нарушения: нечасто - повышенная утомляемость, периферические отеки.

Передозировка:

Опыт применения азилсартана медоксомила у взрослых в дозах до 320 мг/сут на протяжении 7 дней показывает, что препарат хорошо переносится.

Симптомы: выраженное снижение АД, головокружение.

Лечение: при выраженном снижении АД следует перевести пациента в горизонтальное положение с низким изголовьем; рекомендуется проведение мероприятий по увеличению ОЦК, контроля жизненных показателей и симптоматической терапии. Азилсартан не выводится из системного кровотока посредством диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Литий.

Было отмечено обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и проявление токсичности при одновременном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ и препаратов лития с антагонистами рецепторов ангиотензина II. Поэтому одновременное применение азилсартана медоксомила в комбинации с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости применения данной комбинации рекомендуется регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВП (например, селективных ингибиторов ЦОГ-2, ацетилсалициловой кислоты (более 3 г/сут) и неселективных НПВП) возможно ослабление антигипертензивного эффекта. При одновременном применении антагонистов ангиотензина II и НПВП может возрастать риск нарушения функции почек и увеличения содержания калия в сыворотке крови. Поэтому в начале лечения пациентам рекомендуется регулярный прием достаточного количества жидкости и контроль функции почек.

Препараты калия и калийсберегающие диуретики, гепарин.

Одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей солей, содержащих калий и других лекарственных средств (например, гепарина) с азилсартана медоксомилом может привести к увеличению содержания калия в сыворотке крови (см. раздел "Особые указания").

Пациентам во время комбинированной терапии следует контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Двойная блокада РААС антагонистами рецепторов ангиотензина II, ингибиторами АПФ или препаратами, содержащими алискирен, связана с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии, и нарушением функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с монотерапией.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с перенаротии или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Дополнительная информация по взаимодействию азилсартана медоксомила.

Не наблюдалась фармакокинетическое взаимодействие при одновременном применении азилсартана медоксомила или азилсартана с амлодипином, антацидными препаратами (магния и алюминия гидроксидом), хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, флибенкамаидом, кетоназолом, метформином и варфарином.

Азилсартана медоксомила превращается в фармакологически активный метаболит азилсартан во время абсорбции из ЖКТ под действием фермента карбоксиметиленбутоксидазы в кишечнике и печени. Исследования in vitro показали, что взаимодействия, основанные на ингибировании ферментов, являются маловероятными.

Диуретики и другие гипотензивные средства.

Антигипертензивный эффект от терапии азилсартана медоксомилом может быть усилен при комбинированном применении с другими антигипертензивными средствами, включая диуретики (хлорталидон и гидрохлоротиазид) и дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин).

Особые указания:

Активированная РААС. Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят в большой степени от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA), тяжелой степенью почечной недостаточности или стенозом почечных артерий), лечение лекарственными средствами, действующими на РААС, такими как ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, связано с возможностью развития острой артериальной гипотензии, азотемии, олигурии или, редко, острой почечной недостаточности. Возможность развития перечисленных эффектов не может быть исключена и при применении Азиртан.

Резкое снижение АД у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ишемическими цереброваскулярными заболеваниями может приводить к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Трансплантация почки. Данные о применении азилсартана медоксомила у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствуют.

Нарушение функции печени. Данные о клиническом опыте применения азилсартана медоксомила у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени отсутствуют, поэтому применение препарата у данной категории пациентов не рекомендуется.

Артериальная гипотензия на фоне нарушения водно-электролитного баланса. У пациентов со сниженным ОЦК и/или с гипонатриемией (в результате рвоты, диареи, приема диуретиков в высоких дозах или соблюдения диеты с ограничением приема поваренной соли) может развиваться клинически значимая артериальная гипотензия после начала терапии препаратом Азиртан. Гиповолемию следует скорректировать перед началом лечения препаратом Азиртан или начать лечение с дозировки 20 мг.

Первичный гиперальдостеронизм. Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом обычно резистентны к терапии гипотензивными препаратами, включая препараты на РААС. В связи с этим препарат Азиртан не рекомендуется назначать таким пациентам.

Гиперкалиемия. Клинический опыт применения других препаратов, влияющих на РААС, показывает, что одновременное назначение препарата Азиртан с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия или заменителями солей, содержащими калий, или другими препаратами, которые могут увеличить содержание калия в крови (например, гепарин), может привести к гиперкалиемии у пациентов с артериальной гипертонзией. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом и/или у пациентов с другими сопутствующими заболеваниями увеличивается риск развития гиперкалиемии, которая может быть фатальной. У таких пациентов рекомендуется контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Стеноз аортального или митрального клапанов, ГОКМП. При применении препарата Азиртан у пациентов с аортальным или митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией необходимо соблюдать осторожность.

Литий. Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II, не рекомендуется одновременное применение препаратов лития и препарата Азиртан.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами:

На основании фармакодинамических свойств ожидается, что азилсартана медоксомила будет незначительно влиять на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами. Неисключено соблюдение осторожности, как и при применении любых антигипертензивных препаратов (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

Форма выпуска:

10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в каждом блистере. 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения:

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности:

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.



Произведено для:

SPEY MEDICAL LTD.

Лондон, Великобритания

Производитель:

Сайдином Фармасьютикалс Лтд.,

Индия