ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

КАРДОСАЛ® 40 МГ

(CARDOSAL® 40 MG)

Склад:

діюча речовина: olmesartan medoxomil;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг олмесартану медоксомілу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), тальк, гіпромелоза.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні таблетки, білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з характерним запахом, розміром приблизно 15 × 7 мм, із тисненням «С15» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Блокатори рецепторів ангіотензину II. Код АТХ С09С А08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакодинамічні властивості.

Олмесартану медоксоміл є сильнодіючим перорально активним селективним антагоністом рецепторів (тип AT_1) ангіотензину II. Очікується, що він блокує всі дії ангіотензину II, які опосередковані рецептором AT_1, незалежно від джерела і шляху синтезу ангіотензину II. Селективний антагонізм рецепторів AT_1 ангіотензину II призводить до підвищення рівня реніну у плазмі крові та концентрацій ангіотензину I і II, а також до деякого зменшення концентрації альдостерону у плазмі крові.

Ангіотензин II є основним вазоактивним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і відіграє важливу роль у патофізіології артеріальної гіпертензії через рецептори типу 1 (AT_1).

Клінічна ефективність і безпека.

При артеріальній гіпертензії олмесартану медоксоміл спричиняє дозозалежне тривале зниження артеріального тиску. Немає свідчень щодо виникнення артеріальної гіпотензії після прийому першої дози, тахіфілаксії під час тривалого лікування або синдрому відміни після припинення лікування.

Одноразовий добовий прийом дози олмесартану медоксомілу забезпечує ефективне і м'яке

зниження артеріального тиску протягом 24 годин. Одноразовий добовий прийом дози препарату забезпечує таке ж зниження артеріального тиску, як і при застосуванні його добової дози, розподіленої на 2 прийоми протягом доби.

При безперервному лікуванні максимальне зниження артеріального тиску досягається через 8 тижнів після початку терапії, хоча суттєве зниження артеріального тиску спостерігається вже через 2 тижні лікування. При застосуванні разом з гідрохлоротіазидом спостерігається додаткове зниження артеріального тиску і такий супутній прийом препаратів переноситься добре.

Вплив олмесартану на летальність і захворюваність поки що невідомий.

У ході рандомізованого дослідження олмесартану і запобігання мікроальбумінурії при діабеті (дослідження ROADMAP), до якого було залучено 4447 пацієнтів з діабетом II типу, з нормоальбумінурією і з принаймні одним чинником ризику серцево-судинних захворювань, вивчали можливість відтермінування початку розвитку мікроальбумінурії завдяки лікуванню олмесартаном. Протягом наступного дослідження, що тривало, у середньому, 3,2 року, пацієнти отримували олмесартан або плацебо у додаток до інших антигіпертензивних лікарських засобів, окрім інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА).

Первинна кінцева точка, час до появи мікроальбумінурії збільшився на 23 % при застосуванні олмесартану (коефіцієнт ризику для початку мікроальбумінурії 0,77; 95,1 % довірчий інтервал [ДІ], 0,63–0,94; p = 0,01). Після коригування незначних початкових відмінностей за індексом маси тіла, показниками артеріального тиску (АТ), рівнями ліпопротеїдів високої щільності коефіцієнт ризику для первинної кінцевої точки становив 0,75 (95,1 % ДІ, 0,62–0,92; p = 0,006). Подібні результати були отримані в попередньо визначеному аналізі за протоколом та в post hoc аналізі, який виключав пацієнтів, які передчасно припинили досліджуване лікування. Зниження первинної кінцевої точки при застосуванні олмесартану залишилося після коригування відмінностей за АТ.

За критеріями клінічних спостережень вторинних кінцевих точок, випадки серцево-судинних порушень траплялися у 96 пацієнтів (4,3 %), які приймали олмесартан, і у 94 пацієнтів (4,2 %) групи плацебо. Частота летальних наслідків через серцево-судинні захворювання була вищою при застосуванні олмесартану, ніж при застосуванні плацебо [15 пацієнтів (0,7 %) порівняно з 3 хворими (0,1 %)], незважаючи на подібну частоту випадків нелетального інсульту [14 пацієнтів (0,6 %) порівняно з 8 хворими (0,4 %)], нелетального інфаркту міокарду [17 пацієнтів (0,8 %) порівняно з 26 хворими (1,2 %)] та летальних наслідків від інших, не пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями причин [11 пацієнтів (0,5 %) порівняно з 12 хворими (0,5 %)]. При застосуванні олмесартану загальна летальність у чисельному відношенні зростала [26 пацієнтів (1,2 %) порівняно з 15 хворими (0,7 %)], що було головним чином результатом більшої кількості летальних випадків через серцево-судинні захворювання.

У ході дослідження діабетичної нефропатії стосовно зниження частоти випадків кінцевої стадії захворювання нирок при застосуванні олмесартану (дослідження ORIENT) вивчався вплив олмесартану на ниркові та серцево-судинні наслідки у 577 відібраних рандомізованим чином японців і китайців, пацієнтів, хворих на діабет II типу, з явною нефропатією. Протягом наступного дослідження що тривало у середньому 3,1 року, пацієнти отримували олмесартан або плацебо у додаток до інших антигіпертензивних ліків, включаючи інгібітори АПФ.

Первинна комбінована кінцева точка (тривалість часу до моменту першого подвоєння концентрації креатиніну у сироватці крові, кінцева стадія захворювання нирок, летальний наслідок з будь-яких причин) зареєстрована у 116 пацієнтів групи олмесартану (41,1 %) і у 129 пацієнтів групи плацебо (45,4 %) [відносний ризик (ВР) 0,97 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,75–1,24); p = 0,791]. Вторинна комбінована кінцева точка, пов’язана із серцево-судинними захворюваннями відзначена у 40 пацієнтів, які приймали олмесартан (14,2 %), і у 53 пацієнтів групи плацебо (18,7 %). Ця комбінована кінцева точка, пов’язана із серцево-судинними захворюваннями, включала летальний наслідок з причини серцево-судинних захворювань у 10 (3,5 %) пацієнтів, які приймали олмесартан, порівняно з 3 пацієнтами (1,1 %) групи плацебо, загальну летальність 19 (6,7 %) пацієнтів порівняно з 20 (7,0 %) хворими, нелетальний інсульт у 8 (2,8 %) пацієнтів порівняно з 11 хворими (3,9 %) і нелетальний інфаркт міокарда у 3 (1,1 %) пацієнтів порівняно з 7 хворими (2,5 %) відповідно.

Педіатрична популяція

Антигіпертензивні ефекти олмесартану медоксомілу у педіатричної популяції були проаналізовані у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з участю 302 пацієнтів віком від 6 до 17 років. Досліджувана група складалася з пацієнтів негроїдної раси (112 пацієнтів) та групи (190 пацієнтів), змішаної у расовому відношенні (серед них – 38 пацієнтів негроїдної раси). Причиною артеріальної гіпертензії була переважно ессенціальна гіпертензія (87 % із групи пацієнтів негроїдної раси та 67 % зі змішаної групи). Пацієнти з масою тіла від 20 до < 35 кг були рандомізовані у групи, котрим застосовували 2,5 мг олмесартану медоксомілу (низька доза) або 20 мг (висока доза) один раз на добу, а пацієнти із масою тіла ≥ 35 кг були рандомізовані у групи, котрим застосовували

5 мг препарату (низька доза) або 40 мг (висока доза) 1 раз на добу. У дозі, підібраній залежно від маси тіла, олмесартану медоксоміл значно знижував як систолічний, так і діастолічний тиск. Як при низьких, так і при високих дозах олмесартану медоксоміл значно знижував систолічний артеріальний тиск – відповідно на 6,6 та 11,9 мм рт. ст. (від початкового рівня). Даний ефект спостерігався також під час фази відміни, що тривала 2 тижні у додатково рандомізованих групах, під час якої як середній систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск демонстрували статистично значуще відновлення симптомів у групі плацебо порівняно з групою, що отримувала олмесартану медоксоміл. У педіатричної популяції лікування було ефективним як при первинній, так і при вторинній артеріальній гіпертензії. Так само як і у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск у дітей негроїдної раси знижувався меншою мірою. У тому ж дослідженні 59 пацієнтів віком від 1 до 5 років із масою тіла ≥ 5 кг у відкритій фазі дослідження отримували 0,3 мг/кг олмесартану медоксомілу один раз на добу протягом 3 тижнів, а потім – у подвійній сліпій фазі дослідження – були рандомізовані у групи, що отримували або олмесартану медоксоміл, або плацебо. Через 2 тижні після відміни середній систолічний/діастолічний артеріальний тиск у нижній точці був на 3/3 мм рт. ст. нижче у групі, що отримувала згідно рандомізації олмесартану медоксоміл; дана різниця у показниках артеріального тиску не являлася статистично значущою (95 % ДІ від -2 до 7 / від -1 до 7).

Інша інформація

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження – дослідження ONTARGET (глобальне дослідження кінцевої точки при окремому застосуванні телмісартану і при його застосуванні у поєднанні з раміприлом) і дослідження VA NEPHRON-D (дослідження щодо нефропатії при діабеті, що проводилося Міністерством у справах ветеранів США), вивчали застосування сполучення інгібіторів АПФ з БРА II.

Дослідження ONTARGET здійснювалося з залученням пацієнтів з історією серцево-судинних або цереброваскулярних захворювань, або цукрового діабету II типу з ознаками розвитку ускладнень. Дослідження VA NEPHRON-D здійснювалося з залученням пацієнтів з цукровим діабетом II типу і діабетичною нефропатією.

Ці дослідження показали, що, у порівнянні з монотерапією, застосування комбінованої терапії не призвело до отримання значимого корисного ефекту щодо наслідків і летальності з причини ниркових та/або серцево-судинних захворювань, але спричинило підвищення ризику гіперкаліємії, гострого пошкодження нирок та/або гіпотензії. Враховуючи подібні фармакодинамічні властивості інгібіторів АПФ і БРА II, отримані висновки є справедливими і для інших представників цих категорій лікарських засобів. Таким чином, пацієнтам з діабетичною нефропатією не можна застосовувати разом інгібітори АПФ і БРА II.

Дослідження ALTITUDE (дослідження аліскірену при діабеті II типу із застосуванням кінцевих точок, пов’язаних із серцево-судинними і нирковими захворюваннями) було присвячено вивченню користі від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або БРА II при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом II типу і хронічною хворобою нирок, серцево-судинним захворюванням, або з обома такими патологіями. Це дослідження було швидко припинено у зв’язку зі зростанням ризику виникнення небажаних ефектів. У порівнянні з групою плацебо, у пацієнтів групи аліскірену смерть з причини серцево-судинних захворювань та інсульту у чисельному відношенні була більш частою, а відповідні небажані ефекти і серйозні небажані ефекти (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) реєструвалися частіше також у пацієнтів групи аліскірену.

Фармакокінетика.

Всмоктування та розподіл.

Олмесартану медоксоміл – це проліки. Він швидко перетворюється у фармакологічно активний метаболіт олмесартан під дією естераз у слизовій оболонці кишечнику і в портальній крові під час абсорбції з травного тракту.

У плазмі крові чи в продуктах виділення олмесартану медоксоміл, що не розпався, або незмінений боковий ланцюг медоксомільної групи не виявлялися. Середнє абсолютне значення біодоступності олмесартану з таблетованої лікарської форми становить 25,6 %.

Середнє максимальне значення (C_{max}) олмесартану у плазмі крові досягається приблизно через 2 години після внутрішнього застосування препарату, і концентрація його у плазмі збільшується майже лінійно зі збільшенням одноразової пероральної дози до 80 мг.

Їжа практично не впливає на біодоступність олмесартану, тому олмесартану медоксоміл можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

У фармакокінетиці олмесартану не спостерігалось жодної клінічно значущої різниці за статтю.

Зв’язування олмесартану медоксомілу з білками плазми крові є значним (99,7 %), але потенціал для клінічно значущого зсуву величини зв'язування з білками при взаємодії

олмесартану з іншими одночасно застосованими лікарськими засобами з високим ступенем зв'язування з білками є низьким (що підтверджується фактом відсутності клінічно значущої взаємодії між олмесартану медоксомілом і варфарином). Зв'язування олмесартану з клітинами крові є незначним. Середній об'єм розподілу після внутрішньовенного введення є малим (16-29 л).

Метаболізм і виведення.

Загальний плазмовий кліренс, як правило, становив 1,3 л/год (КВ, 19 %), і був відносно повільним порівняно з кровообігом у печінці (приблизно 90 л/год). Після введення одноразової пероральної дози олмесартану медоксомілу, поміченого ізотопом ^{14}C, 10–16 % введеної радіоактивності виводилося із сечею (переважна кількість – протягом 24 годин після введення дози), а залишок радіоактивності виводився з фекаліями. Спираючись на показник системної доступності (25,6 %), можна підрахувати, що абсорбований олмесартан виводиться як нирками (приблизно 40 %), так і через печінку та жовчовивідні шляхи (приблизно 60 %). Вся виведена радіоактивність була визначена як олмесартан. Жодного іншого значущого метаболіту виявлено не було. Кишково-печінкова рециркуляція олмесартану є мінімальною. Оскільки значна частка олмесартану виводиться через жовчовивідні шляхи, застосування препарату пацієнтам з обструкцією жовчовивідних шляхів є протипоказаним (див. розділ «Протипоказання»).

Кінцевий період напіввиведення олмесартану знаходився у діапазоні від 10 до 15 годин після багаторазового перорального застосування. Стабільний стан досягався після прийому перших кількох доз препарату, причому подальшого його накопичення не спостерігалося через 14 днів повторного прийому. Нирковий кліренс становив приблизно 0,5–0,7 л/год і був незалежним від дози.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

Педіатрична популяція

Фармакокінетику олмесартану досліджували у пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 1 до 16 років. Кліренс олмесартану у даних пацієнтів був схожим на кліренс дорослих пацієнтів з поправкою на масу тіла.

Інформація про фармакокінетику у педіатричних пацієнтів із порушеннями функцій нирок відсутня.

Особи літнього віку (65 років і старше)

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією величина площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у стабільному стані збільшувалася приблизно на 35 % у *пацієнтів літнього віку* (віком 65–75 років) і приблизно на 44 % у *пацієнтів віком від* 75 років, порівняно з групою молодшого віку. Це щонайменше частково може бути пов'язано із середнім зниженням функції нирок у цій групі пацієнтів.

Порушення функції нирок

У пацієнтів з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок показники AUC у стабільному стані збільшилися відповідно на 62 %, 82 % і 179 % порівняно з такими показниками у здорових добровольців групи контролю (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Після одноразового перорального застосування показники AUC олмесартану у пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки були відповідно на 6 % і 65 % вищими, ніж такі показники у здорових добровольців. Через 2 години після прийому препарату у здорових добровольців і пацієнтів з легким та помірним порушенням функції печінки незв'язана частка олмесартану становила відповідно 0,26 %, 0,34 % і 0,41 %. Після повторного прийому у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки середній показник AUC олмесартану був на 65 % більшим, ніж у здорових добровольців. Середні показники C_{max} олмесартану були подібними у пацієнтів з порушенням функції печінки та у здорових добровольців. Оцінку застосування олмесартану медоксомілу пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не проводили (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Колесевелам (речовина, що зв'язує жовчні кислоти):

Одночасне застосування 40 мг олмесартану медоксомілу і 3750 мг колесевеламу гідрохлориду призвело до зниження C_{max} (максимальної концентрації) олмесартану на 28 % і до зменшення показника AUC олмесартану на 39 %. Слабший ефект (зменшення показників C_{max} і AUC на 4 % і 15 %, відповідно) спостерігався при застосуванні олмесартану медоксомілу за 4 години перед застосуванням колесевеламу гідрохлориду.

Період напіввиведення олмесартану скорочувався на 50–52 %, незалежно від того, яким чином його застосовували – одночасно з колесевеламу гідрохлоридом або за 4 години до застосування цього препарату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях хронічної токсичності на щурах та собаках ефекти олмесартану медоксомілу були схожі з іншими антагоністами рецептора AT_1 і інгібіторами АПФ: підвищення концентрації сечовини в крові (азот сечовини крові) і креатиніну (внаслідок функціональних змін у нирках, спричинених блокуванням рецепторів AT_1), зменшення маси серця, зниження еритроцитарних параметрів (концентрації еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту), гістологічні ознаки ураження нирок (осередки регенерації ниркового епітелію, потовщення базальної мембрани, розширення ниркових канальців).

Дані небажані ефекти, спричинені фармакологічною дією олмесартану медоксомілу, виникали також у доклінічних дослідженнях з іншими антагоністами рецептора AT_1 та інгібіторами АПФ і можуть бути зменшені шляхом одночасного внутрішнього застосування натрію хлориду.

В обох видів тварин спостерігали підвищену активність реніну у плазмі крові та гіпертрофію/гіперплазію юкстагломерулярних клітин нирок. Ці зміни, які є типовим ефектом класу інгібіторів АПФ та інших антагоністів рецептора AT_1, схоже, не мають клінічної значущості.

Подібно до інших антагоністів рецептора AT_1, олмесартану медоксоміл підвищує частоту хромосомних розривів у культурі клітин *in vitro*. Однак подібні ефекти не були відтворені в декількох дослідженнях *in vivo*, де олмесартану медоксоміл застосовували внутрішньо у дуже високих дозах, до 2000 мг/кг. У цілому дані всебічного дослідження на генотоксичность свідчать про те, що генотоксична дія олмесартану при клінічному застосуванні малоймовірна.

Канцерогенних ефектів олмесартану у дворічному дослідженні на щурах і двох шестимісячних дослідженнях на трансгенних мишах не спостерігали.

У дослідженнях репродуктивної токсичності на щурах олмесартану медоксоміл не впливав на фертильність і не чинив тератогенного дії. Як і у випадку з іншими антагоністами рецепторів ангіотензину II, після експозиції олмесартану медоксомілу виживання потомства була знижена, а у самок, які отримували препарат на пізніх термінах вагітності і під час лактації, відзначалася дилатація ниркових мисок. Як і інші гіпотензивні лікарські засоби, олмесартану медоксоміл був більш токсичний для вагітних кролів, ніж для вагітних щурів, проте не чинив при цьому фетотоксичну дії.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії у дорослих пацієнтів.

Лікування артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків віком від 6 до 18 років.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до одного з компонентів лікарського засобу (див. «Склад»).

- Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Обструкція жовчовивідних шляхів (див «Фармакокінетика»).

- Одночасне застосування олмесартану медоксомілу з препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам, хворим на цукровий діабет та ниркову недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дія інших лікарських засобів на олмесартану медоксоміл.

Інші препарати з гіпотензивною дією

Гіпотензивний ефект олмесартану медоксомілу може бути збільшений при одночасному застосуванні з іншими гіпотензивними препаратами.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов’язана з більш високою частотою побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність) порівняно з окремим застосуванням препаратів, що діють на РААС (див. «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

Препарати калію та калійзберігаючі діуретичні засоби

При одночасному застосуванні препаратів, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему з калійзберігаючими діуретичними засобами, препаратами калію, замінниками солі, що містять калій, або іншими препаратами, що можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарином), можливе підвищення концентрації калію у сироватці крові, тому таке одночасне застосування не рекомендується (див. «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

НПЗП, у тому числі ацетилсаліцилова кислота в дозі більше 3 г на добу, а також інгібітори ЦОГ-2 та антагоністи рецепторів ангіотензину II можуть діяти синергічно, зменшуючи клубочкову фільтрацію. Одночасне застосування цих препаратів пов’язано з ризиком гострої ниркової недостатності. У таких випадках треба контролювати функцію нирок на початку лікування та достатнє надходження рідини в організм пацієнта.

Крім цього, НПЗП при одночасному застосуванні можуть зменшувати антигіпертензивну дію антагоністів рецепторів ангіотензину II і призводити до зниження їх ефективності.

Секвестрант жовчних кислот колесевелам

Одночасне застосування секвестранту жовчних кислот колесевеламу гідрохлориду знижує системний вплив на пікові концентрації олмесартану у плазмі крові та скорочує період його напіввиведення. Застосування олмесартану медоксомілу щонайменше за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду зменшує їх взаємодію. Тому слід застосовувати олмесартану медоксомілу щонайменше за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду (див. «Фармакокінетика»).

Інші препарати

Помічено помірне зниження біодоступності олмесартану медоксомілу після лікування антацидами (магнію-алюмінію гідроксид). Одночасне застосування з варфарином та дигоксином не впливає на фармакокінетику олмесартану медоксомілу.

Дія олмесартану медоксомілу на інші лікарські засоби.

Препарати літію

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та з антагоністами рецепторів ангіотензину II спостерігалося оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові та підвищення токсичності його препаратів, тому така комбінація не рекомендується (див. «Особливості застосування»). Якщо таке одночасне застосування необхідне, то таким пацієнтам рекомендується ретельний контроль концентрації літію в сироватці крові під час лікування.

Інші препарати

Не виявили клінічно значущої взаємодії олмесартану медоксомілу з варфарином, дигоксином, антацидом (алюмінію гідроксид/магнію гідроксид), гідрохлоротіазидом та правастатином. Зокрема, олмесартану медоксоміл суттєво не впливав на фармакодинаміку або фармакокінетику варфарину, або на фармакокінетику дигоксину.

Також не було виявлено клінічно значущої інгібуючої дії олмесартану медоксомілу на ферменти 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19/ 2D6, 2E1, 3A4 та цитохром P450 у людини *in vitro* та помічений мінімальний або нульовий індукований ефект щодо цитохрому P450 у щурів. Тому досліджень взаємодії *in vivo* з відомими інгібіторами та індукторами ферментів цитохрому P450 не проводили та клінічно значущих взаємодій між олмесартаном та препаратами, метаболізм яких забезпечується вищевказаними ферментами цитохрому P450, не очікується.

Педіатрична популяція

Дослідження взаємодії олмесартану медоксомілу з іншими лікарськими засобами проводили лише з участю дорослих пацієнтів. Невідомо, чи схожі дані взаємодії у дорослих та дітей.

Особливості застосування.

Зменшення об'єму циркулюючої крові

У пацієнтів зі зменшеним об'ємом циркулюючої крові та/або низьким рівнем натрію у сироватці крові внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, обмеженого споживання солі з їжею, діареї або блювання може розвинутися симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після застосування першої дози лікарського засобу. Такі зміни слід усунути до початку лікування олмесартану медоксомілом.

Інші умови, пов'язані зі стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Пацієнти, у яких судинний тонус та функція більшою мірою залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наприклад, пацієнти із тяжкою застійною серцевою недостатністю або з патологією нирок, у тому числі зі стенозом ниркової артерії, можуть реагувати на інші препарати, що впливають на цю систему, гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією або, у рідкісних випадках, гострою нирковою недостатністю. Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II може супроводжуватися подібними ефектами.

Вазоренальна гіпертензія

Застосування препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії єдиної нирки, що функціонує, пов'язане з ризиком розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності.

Порушення функції нирок та трансплантація нирки

У пацієнтів з порушенням функції нирок, які застосовують олмесартану медоксоміл, рекомендується періодично контролювати концентрацію калію та креатиніну у сироватці крові. Застосування олмесартану медоксомілу не рекомендоване пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) (див. «Спосіб застосування та дози», «Фармакокінетика»). Досвід застосування олмесартану медоксомілу пацієнтам, які недавно перенесли трансплантацію нирки або у пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 12 мл/хв) відсутній.

Порушення функції печінки

Олмесартану медоксоміл не рекомендований для застосування пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки через відсутність досвіду його застосування (див. «Спосіб застосування та дози» щодо дозування препарату при легкому та помірному порушенні функції печінки).

Гіперкаліємія

Препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можуть провокувати гіперкаліємію. Ризик її розвитку збільшується у пацієнтів літнього віку і може мати летальний результат при нирковій недостатності та цукровому діабеті, при супутньому застосуванні інших препаратів, що призводять до підвищення рівня калію та/або при наявності інтеркурентних захворювань.

Перед призначенням супутніх препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, слід ретельно оцінити співвідношення можливої користі та можливого ризику цього лікування та розглянути інші можливості терапії (також див. розділ «Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)»). До основних факторів ризику гіперкаліємії відносяться:

- цукровий діабет, порушення функції нирок, пацієнти віком від 70 років;

- комбінація з одним або кількома препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та/або з препаратами калію. Деякі препарати, навіть класи препаратів можуть спричинити гіперкаліємію: замінники солі, калієвмісні препарати, калійзберігаючі діуретичні засоби, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби, у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, гепарин, імунодепресанти, наприклад, циклоспорин або такролімус, триметоприм;

- інтеркурентні захворювання та стани, у тому числі дегідратація, гостра декомпенсація серцевої діяльності, метаболічний ацидоз, збільшення тяжкості ниркових порушень, раптове порушення функції нирок, наприклад, при інфекційних захворюваннях, лізис клітин, наприклад, при гострій ішемії кінцівок, рабдоміолізі, політравмах.

У пацієнтів із такими факторами ризику рекомендується постійний контроль концентрації калію у сироватці крові (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існує доказ того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС в пов’язана з одночасним застосуванням інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія подвійної блокади вважається абсолютно необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця та за умови регулярного та ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід одночасно застосовувати

пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Препарати літію

Як і з іншими антагоністами рецепторів ангіотензину II, одночасне застосування літію з олмесартану медоксомілом не рекомендується (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Стеноз устя аорти або мітральний стеноз; обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Олмесартану медоксоміл з обережністю застосовувати пацієнтам зі стенозом устя аорти чи мітральним стенозом або з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним альдостеронізмом не реагують на антигіпертензивні препарати, що діють шляхом інгібування ренін-ангіотензинової системи. Таким чином, застосування олмесартану медоксомілу не рекомендується таким пацієнтам.

Спру-подібна ентеропатія

У дуже рідкісних випадках тяжка хронічна діарея з істотною втратою маси тіла, що виникала серед пацієнтів, які застосовують олмесартан протягом періоду від кількох місяців до року після початку прийому препарату, можливо, спричинене локалізованою реакцією гіперчутливості уповільненого типу. Кишкова біопсія таких пацієнтів часто вказувала на атрофію ворсинок. Якщо у пацієнта виникають такі симптоми під час лікування олмесартаном, необхідно виключити іншу етіологію. Слід розглянути припинення прийому олмесартану медоксомілу в тих випадках, коли інша етіологія не визначена. У випадках, коли симптоми зникають і спру-подібна ентеропатія підтверджена біопсією, лікування олмесартану медоксомілом не слід поновлювати.

Ангіоневротичний набряк кишечнику

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II, [включаючи олмесартан] (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, застосування олмесартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Етнічні відмінності

Як і у всіх антагоністів рецепторів ангіотензину II, антигіпертензивний ефект олмесартану медоксомілу дещо менший у представників негроїдної раси, ніж в інших пацієнтів, можливо, через більшу поширеність низького рівня реніну в цій популяції.

Інше

Значне зниження артеріального тиску на тлі лікування будь-якими антигіпертензивними засобами у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або з порушенням мозкового кровообігу може призвести до інфаркту міокарда та інсульту.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із вродженою

непереносимістю галактози, вродженою недостатністю лактази або з порушенням всмоктування глюкози та галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Кардосал® протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування засобом Кардосал® підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним. Епідеміологічні дані про ризик тератогенного впливу інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не переконливі; однак деяке збільшення ризику не може бути виключеним. Хоча не існує контрольованих епідеміологічних даних про ризик застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики можуть існувати при застосуванні цього класу препаратів. Якщо тривала терапія антагоністами рецепторів ангіотензину II життєво необхідна, пацієнткам, які планують завагітніти, рекомендується застосовувати інші антигіпертензивні препарати, безпека застосування яких при вагітності доведена. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та призначити альтернативне лікування. У II та III триместрах антагоністи рецепторів ангіотензину II чинять токсичну дію на плід (пригнічення функції нирок, олігогідроамнія, затримка осифікації кісток черепа) та немовля (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія) (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки» вище). У випадку застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II у II та III триместрах треба визначити функцію нирок та осифікацію кісток черепа у плода за даними ультразвукового дослідження. За немовлятами, матері яких застосовували антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід спостерігати через можливу артеріальну гіпотензію (див. розділ «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Годування груддю

Доведено, що олмесартан екскретується у молоко щурів, однак аналогічні дані щодо людини відсутні. Жінкам, які годують груддю, не слід застосовувати Кардосал® через відсутність досвіду його застосування у цей період. Замість лікарського засобу Кардосал® можна застосовувати інші антигіпертензивні препарати, безпека застосування яких у період годування груддю доведена, особливо при годуванні немовлят або недоношених дітей.

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

Кардосал® має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами чи іншими механічними засобами. Запаморочення або підвищена втомлюваність можуть іноді виникати у пацієнтів, які приймають антигіпертензивну терапію, що може порушити здатність до реагування.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Початкова добова доза олмесартану медоксомілу становить 10 мг 1 раз на добу. Якщо зменшення артеріального тиску недостатнє, то дозу слід збільшити до 20 мг 1 раз на добу. Якщо є необхідність, дозу препарату можна збільшити до 40 мг 1 раз на добу (максимальна добова доза) або додати до лікування гідрохлоротіазид.

Антигіпертензивний ефект олмесартану медоксомілу спостерігається, як правило, протягом 2 тижнів після початку лікування, а максимальний ефект спостерігається через 8 тижнів після початку терапії. Це слід мати на увазі при розгляді зміни режиму дозування для будь-якого пацієнта.

Пацієнти літнього віку (65 років і старше)

Зазвичай немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам літнього віку (див. рекомендовані дози для пацієнтів із порушенням функції нирок). При підвищенні добової дози до максимальної, що становить 40 мг, слід ретельно контролювати артеріальний тиск.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Максимальна добова доза для пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 20–60 мл/хв) становить 20 мг, оскільки досвід застосування вищих доз у цій групі відсутній. Олмесартану медоксоміл не показаний при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) через незначний досвід його застосування таким пацієнтам (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

При порушенні функції печінки легкого ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. При помірному ступені порушення початкова доза олмесартану медоксомілу становить 10 мг на добу, а максимальна – 20 мг. При супутньому призначенні пацієнтам із порушенням функції печінки діуретичних засобів та/або інших антигіпертензивних засобів необхідно ретельно спостерігати за рівнем артеріального тиску та функцією нирок. Олмесартану медоксоміл не показаний при тяжкому порушенні функції печінки через відсутність достатнього досвіду застосування (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Олмесартан медоксоміл не слід застосовувати пацієнтам з обструкцією жовчовивідних шляхів (див. розділ «Протипоказання»).

Педіатрична популяція.

Діти та підлітки віком від 6 до 18 років

Рекомендована початкова доза олмесартану медоксомілу дітям віком від 6 до 18 років становить 10 мг 1 раз на добу. Якщо артеріальний тиск не зменшується достатньою мірою, дозу можна підвищити до 20 мг 1 раз на добу. При необхідності більш вираженого зниження артеріального тиску, дітям із масою тіла ≥ 35 кг дозу олмесартану медоксомілу можна підвищити до 40 мг на добу. Для дітей із масою тіла < 35 кг добова доза не повинна перевищувати 20 мг.

Спосіб застосування

З метою дотримання режиму дозування лікарський засіб Кардосал® рекомендується застосовувати приблизно в один і той самий час кожен день, з їжею або без, наприклад під час сніданку. Таблетки слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад, 1 склянкою води).

Таблетку не слід розжовувати.

Діти.

Застосовувати для лікування артеріальної гіпертензії дітям та підліткам віком від 6 до 18 років. Безпека та ефективність для дітей віком від 1 до 5 років ще не встановлені. Наявні на сьогодні дані, наведені в розділах «Побічні реакції» та «Фармакодинаміка», проте рекомендацій щодо дозування скласти неможливо. Застосовувати препарат дітям до 1 року не слід із міркувань безпеки та у зв'язку з відсутністю даних.

Передозування.

Щодо передозування є лише обмежена інформація. Імовірнішим ефектом при передозуванні є артеріальна гіпотензія. У разі передозування за пацієнтом слід уважно спостерігати і проводити симптоматичну, підтримуючу терапію.

Даних щодо можливості виведення олмесартану медоксомілу шляхом діалізу немає.

Побічні реакції.

Огляд профілю безпеки

Побічні реакції, що найчастіше виникають у ході лікування засобом Кардосал®, – головні болі (7,7 %), грипоподібні симптоми (4,0 %) і запаморочення (3,7 %).

У плацебо контрольованих дослідженнях монотерапії єдиною побічною реакцією, пов'язаною з лікуванням, було запаморочення (частота 2,5 % при застосуванні олмесартану медоксомілу і 0,9 % у групі плацебо).

Частота відхилень лабораторних параметрів була трохи вищою при застосуванні олмесартану медоксомілу порівняно з плацебо: гіпертригліцеридемія – 2,0 % при застосуванні олмесартану медоксомілу порівняно з 1,1 % при застосуванні плацебо, підвищення рівня креатин фосфокінази – 1,3 % при застосуванні олмесартану медоксомілу порівняно з 0,7 % при застосуванні плацебо.

Небажані ефекти за результатами клінічних досліджень Кардосалу®, досліджень безпеки препарату, що вийшов на ринок, та спонтанних повідомлень наведені в таблиці. Побічні реакції розподіляються за частотою виникнення таким чином: дуже часто (³1/10); часто

(³ 1/100, < 1/10); іноді (³ 1/1000, < 1/100); рідко (³ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена із наявних джерел).

Системи органів за класифікацією MedDRA	Побічні реакції	Частота

З боку системи крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія	Нечасто
З боку імунної системи	Анафілактична реакція	Нечасто
З боку метаболізму та травлення	Гіпертригліцеридемія	Часто
	Гіперхолестеринемія	Нечасто
	Гіперурикемія	Часто
	Гіперкаліємія	Рідко
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
З боку органів слуху	Вертиго	Нечасто
З боку серця	Стенокардія	Нечасто
	Тахікардія	Нечасто
З боку судин	Артеріальна гіпотензія	Рідко
Респіраторні, торакальні і медіастинальні порушення	Бронхіт	Часто
	Фарингіт	Часто
	Кашель	Часто
	Риніт	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Гастроентерит	Часто
	Діарея	Часто
	Біль в животі	Часто
	Нудота	Часто
	Диспепсія	Часто
	Блювання	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк кишечнику	Рідко
	Спру-подібна ентеропатія (див. «Особливості застосування»)	Дуже рідко
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Аутоімунний гепатит*	Невідомо
З боку шкіри та підшкірних тканин	Екзантема	Нечасто
	Алергічний дерматит	Нечасто
	Кропив’янка	Нечасто
	Висипання	Нечасто
	Свербіж	Нечасто
	Алопеція	Невідомо
	Ангіоневротичний набряк	Рідко
Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Артрит	Часто
	Біль у спині	Часто
	Біль у кістках	Часто
	Міалгія	Нечасто
	Артралгія	Нечасто
	М'язові судоми	Рідко
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Гематурія	Часто
	Інфекція сечовивідних шляхів	Часто
	Гостра ниркова недостатність	Рідко
	Порушення функції нирок	Рідко

Загальні порушення	Біль	Часто
	Біль у грудній клітці	Часто
	Периферичний набряк	Часто
	Грипозні симптоми	Часто
	Підвищена втомлюваність	Часто
	Набряк обличчя	Нечасто
	Астенія	Нечасто
	Загальне нездужання	Нечасто
	Летаргічний стан	Рідко
Зміни лабораторних параметрів	Підвищення рівня ферментів печінки	Часто
	Підвищення рівня сечовини у крові	Часто
	Підвищення рівня креатинфосфокінази у крові	Часто
	Підвищення рівня креатиніну у крові	Рідко

* У післяреєстраційному періоді повідомлялося про випадки виникнення аутоімунного гепатиту з латентним періодом від кількох місяців до років, що були оборотними після відміни застосування олмесартану.

Повідомлялося про поодинокі випадки рабдоміолізу, пов’язані в часі із застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Додаткова інформація про особливі групи пацієнтів

Педіатрична популяція

У ході двох клінічних досліджень з участю дітей та підлітків (361 особа) віком від 1 до 17 років був проведений моніторинг безпеки олмесартану медоксомілу. У той час коли природа і тяжкість побічних реакцій була аналогічною, як і у дорослих пацієнтів, частота нижченаведених побічних реакцій у дітей була вищою, ніж у дорослих:

- носові кровотечі у дітей є поширеною побічною реакцією (≥ 1/100 до < 1/10), про які не повідомляли відносно дорослих пацієнтів.

- протягом 3 тижнів подвійно сліпого дослідження частота виникнення запаморочення та головного болю, що вимагали лікування, була майже в два рази вищою у дітей віком від

6 до 17 років у групі, що застосовувала олмесартану медоксоміл у високих дозах.

Загалом профіль безпеки олмесартану медоксомілу у педіатричних пацієнтів не відрізнявся значною мірою від профілю безпеки дорослих пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (65 років і старше)

У пацієнтів літнього віку гіпотензія може спостерігатися дещо частіше (від «рідко» до «іноді»).

Повідомлення про можливі побічні реакції

Повідомлення про можливі побічні реакції є дуже важливими у післяреєстраційний період

застосування лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі/ризику застосування лікарського засобу. До працівників охорони здоров’я звертаються із проханням повідомляти про будь-які можливі побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

14 таблеток у блістері, по 1 або по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Берлін-Хемі АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник.

Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Луіпольдштрасе 1, 85276 Пфафенхофен, Німеччина.

Виробник.

Лабораторіос Менаріні С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918, Іспанія.

Виробник.

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611, Люксембург, Люксембург.