

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕВІКАР

(SEVIKAR)

Склад:

діюча речовина: олмесартану медоксоміл; амлодипіну бесилат;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, амлодипіну бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодипіну 5 мг;

або олмесартану медоксомілу 40 мг, амлодипіну бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодипіну 5 мг;

або олмесартану медоксомілу 40 мг, амлодипіну бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодипіну 10 мг;

допоміжні речовини: крохмаль прежелатинізований кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна силікована (містить 98% мікрокристалічної целюлози (Ph. Eur.) та 2 % кремнію діоксиду колоїдного безводного (Ph. Eur.)), натрію кроскармелоза, магнію стеарат (рослинного походження);

плівкова оболонка містить: Опадрай II 85F18422 білий або Опадрай II 85F22093 жовтий, або Опадрай II 85F25467 червоний (спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь, тальк, заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 20 мг/5 мг: білі круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром 6 мм, з тисненням «С73» з одного боку;

для дозування 40 мг/5 мг: кремові круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром 8 мм, з тисненням «С75» з одного боку;

для дозування 40 мг/10 мг: коричнювато-червоні круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром 8 мм, з тисненням «С77» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Серцево-судинна система. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Комбінації блокаторів рецептора ангіотензину II. Антагоністи ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09D B02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Севікар — це комбінований лікарський засіб, до складу якого входить олмесартану медоксоміл — антагоніст рецепторів ангіотензину II — та амлодипіну бесилат — блокатор кальцієвих каналів. Сполучення цих двох діючих речовин виявляє синергічний ефект та сприяє зниженню артеріального тиску більшою мірою, ніж кожна діюча речовина окремо.

У 8-тижневому подвійно сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому факторному дослідженні за участю 1940 пацієнтів (71% пацієнтів належали до європеїдної раси і 29% — до інших рас) було показано, що лікування препаратом Севікар призводило до істотно більш вираженого зниження діастолічного та систолічного тиску в порівнянні з монотерапією відповідними компонентами. Середнє зниження систолічного/діастолічного тиску характеризувалося залежністю від дози: 24/14 мм рт. ст. (20 мг/5 мг), 25/16 мм рт. ст. (40 мг/5 мг) і 30/19 мм рт. ст. (40 мг/10 мг).

Севікар 40/5 знижував систолічний/діастолічний тиск у положенні пацієнта сидячи додатково на 2,5/1,7 мм рт. ст. в порівнянні з Севікаром 20/5. Аналогічно, Севікар 40/10 мг знижував систолічний/діастолічний тиск у положенні пацієнта сидячи додатково на 4,7/3,5 мм рт. ст. у порівнянні з Севікаром 40/5.

Частка пацієнтів, у яких вдалося досягти цільових значень артеріального тиску (<140/90 мм рт. ст. у пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет, і <130/80 мм рт. ст. у діабетиків), склала 42,5%, 51, 0% і 49,1% для препаратів Севікар 20/5, 40/5 і 40/10 відповідно.

Основний гіпотензивний ефект препарату Севікар, як правило, досягався протягом перших 2 тижнів терапії.

У другому подвійно сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні вивчалася ефективність додавання амлодипіну до схеми лікування пацієнтів європеїдної раси з недостатньою реакцією організму на монотерапію олмесартану медоксомілом в дозі 20 мг протягом 8 тижнів.

У пацієнтів, які продовжували отримувати тільки олмесартану медоксоміл 20 мг, систолічний/діастолічний тиск знизився на 10,6/7,8 мм рт. ст. протягом наступних 8 тижнів. При додаванні 5 мг амлодипіну за 8 тижнів вдалося досягти зниження систолічного/діастолічного тиску на 16,2/10,6 мм рт. ст. (р 0,0006). Частка пацієнтів, у яких вдалося досягти цільових значень артеріального тиску (<140/90 мм рт. ст. у пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет, і < 130/80 мм рт. ст. у діабетиків), склала 44,5% для комбінації 20 мг/5 мг в порівнянні з 28,5% для 20 мг олмесартану медоксомілу.

В ході подальших досліджень оцінювали ефективність додавання різних доз олмесартану медоксомілу до схеми лікування пацієнтів європеїдної раси з недостатньою реакцією організму на монотерапію амлодипіном в дозі 5 мг протягом 8 тижнів.

У пацієнтів, які продовжували отримувати тільки амлодипіну 5 мг, систолічний/діастолічний тиск знизився на 9,9/5,7 мм рт. ст. протягом наступних 8 тижнів. Додавання 20 мг олмесартану медоксомілу призвело до зниження систолічного/діастолічного артеріального тиску на 15,3/9,3 мм рт. ст., додавання 40 мг олмесартану медоксомілу – на 16,7/9,5 мм рт. ст. ($p < 0,0001$).

Частка пацієнтів, у яких вдалося досягти цільових значень артеріального тиску ($< 140/90$ мм рт. ст. у пацієнтів, які не страждають на цукровий діабет, і $< 130/80$ мм рт. ст. у діабетиків), склала 29,9% в групі монотерапії амлодипіном у дозуванні 5 мг, 53,5% у групі Севікару 20/5 і 50,5% у групі Севікару 40/5 .

Рандомізовані дані щодо пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, що дають змогу порівняти результати комбінованої терапії препаратом Севікар в середніх дозах з ефектом від підвищення дози амлодипіну та олмесартану при монотерапії, відсутні.

Результати трьох досліджень підтверджують, що гіпотензивний ефект препарату Севікар при частоті прийому один раз на добу зберігався при інтервалі між прийомами 24 години, при цьому співвідношення між мінімальним і максимальним значеннями систолічного і діастолічного тиску варіювало від 71% до 82%. Ефективність препарату протягом доби була підтверджена при амбулаторному моніторингу артеріального тиску.

Гіпотензивний ефект препарату Севікар не залежав від віку і статі, а також від наявності у пацієнтів цукрового діабету.

У двох відкритих нерандомізованих розширених дослідженнях стійка ефективність препарату Севікар 40/5 була показана для 49–67% пацієнтів через один рік застосування.

Олмесартану медоксоміл (діюча речовина Севікару)

Олмесартану медоксоміл, що входить до складу препарату Севікар, є селективним антагоністом рецепторів ангіотензину II першого типу (AT_1). В організмі олмесартану медоксоміл швидко перетворюється у фармакологічно активний метаболіт олмесартан. Ангіотензин II – це первинний вазоактивний гормон ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що відіграє важливу роль у патофізіології артеріальної гіпертензії. Ангіотензин II призводить до звуження судин, стимуляції синтезу та вивільнення альдостерону, кардіостимуляції та ниркової реабсорбції натрію. Олмесартан пригнічує судинозвужувальну та альдостеронсекретуючу дію ангіотензину II шляхом блокування рецепторів AT_1 у тканинах, у тому числі в гладких м'язах судин та надниркових залоз. Дія олмесартану не залежить від джерела і шляху синтезу ангіотензину II. Вибірковий антагонізм стосовно рецепторів AT_1 ангіотензину II призводить до збільшення рівня реніну у плазмі крові та концентрації ангіотензину I і ангіотензину II, а також до деякого зменшення рівня альдостерону у плазмі крові. При артеріальній гіпертензії олмесартану медоксоміл спричинює тривале зниження артеріального тиску, що залежить від дози.

При його застосуванні не відмічалось розвитку артеріальної гіпотензії після застосування першої дози, ознак тахіфілаксії при тривалому застосуванні та рецидиву артеріальної гіпертензії після припинення застосування.

При застосуванні олмесартану медоксомілу хворим на артеріальну гіпертензію 1 раз на добу відбувається ефективно та плавно зниження артеріального тиску протягом 24-годинного інтервалу між застосуваннями.

Рівень антигіпертензивної дії при застосуванні препарату 1 чи 2 рази на добу в одній і тій самій добовій дозі був однаковий. Максимальне зниження артеріального тиску досягається через 8 тижнів після початку лікування, хоча суттєвий гіпотензивний ефект спостерігається вже через 2 тижні лікування.

Вплив олмесартану медоксомілу на захворюваність та смертність не встановлений.

Рандомізоване дослідження застосування олмесартану для профілактики діабетичної мікроальбумінурії (ROADMAP), проведене за участю 4447 пацієнтів з діабетом 2 типу з нормальним рівнем альбумінурії і як мінімум одним додатковим фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань, проводилося з метою з'ясувати, чи може терапія олмесартаном затримати час появи мікроальбумінурії. Під час періоду спостереження із медіаною 3,2 року пацієнти отримували олмесартан або плацебо на додаток до інших антигіпертонічних засобів, за винятком інгібіторів АПФ або БРА.

У первинній кінцевій точці дослідження продемонструвало значне зниження ризику щодо часу появи мікроальбумінурії на користь олмесартану. Після коректування за відмінностями в АТ дане зниження ризику перестало бути статистично значущим. У 8,2% (у 178 з 2160) пацієнтів у групі олмесартану і у 9,8% (у 210 з 2139) у групі плацебо розвинулася мікроальбумінурія.

У вторинній кінцевій точці серцево-судинні явища відзначалися у 96 пацієнтів (4,3%), які отримували олмесартан, і у 94 пацієнтів (4,2%), які отримували плацебо. Частота смертності від серцево-судинних захворювань була вищою в групі олмесартану в порівнянні з групою плацебо (15 пацієнтів (0,7%) і 3 пацієнти (0,1%)), незважаючи на подібну частоту виникнення інсульту без летального наслідку (14 пацієнтів (0,6%) і 8 пацієнтів (0,4%)), інфаркту міокарда без летального наслідку (17 пацієнтів (0,8%) і 26 пацієнтів (1,2%)) та смертності, не пов'язаної з серцево-судинними причинами (11 пацієнтів (0,5%) і 12 пацієнтів (0,5%)). Загальна смертність у групі олмесартану була вищою (26 пацієнтів (1,2%) і 15 пацієнтів (0,7%)), головним чином, за рахунок вищої смертності з серцево-судинних причин.

У випробуванні ORIENT (The Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) вивчали вплив олмесартану на результат ниркових і серцево-судинних захворювань у 577 рандомізованих пацієнтів в Японії і в Китаї з діабетом 2 типу і яскраво вираженою нефропатією. Під час періоду спостереження із медіаною 3,1 року пацієнти отримували олмесартан або плацебо на додаток до інших антигіпертонічних засобів, у тому числі інгібіторів АПФ.

Первинна об'єднана кінцева точка (час першої появи подвоєння сироваткового креатиніну, ниркове захворювання в термінальній стадії, смерть з усіх причин) була досягнута у

116 пацієнтів у групі олмесартану (41,1%) і у 129 пацієнтів, які отримували плацебо (45,4%) (HR 0,97 (95% ДІ від 0,75 до 1,24); $p = 0,791$). Вторинна комбінована серцево-судинна кінцева точка була досягнута у 40 пацієнтів, які отримували олмесартан (14,2%), і у 53 пацієнтів, які отримували плацебо (18,7%). Дана комбінована серцево-судинна кінцева точка включала смертність від серцево-судинних захворювань у 10 (3,5%) пацієнтів, які отримували олмесартан, і у 3 (1,1%) пацієнтів, які отримували плацебо; загальний показник смертності дорівнював 19 (6,7%) і 20 (7,0%), інсульт без летального наслідку – 8 (2,8%) та 11 (3,9%) та інфаркт міокарда без летального наслідку – 3 (1,1%) і 7 (2,5%) відповідно.

Амлодипін (діюча речовина Севікару)

Амлодипін, що входить до складу препарату Севікар, є блокатором кальцієвих каналів і гальмує трансмембранний перенос іонів кальцію через потенціалзалежні канали L-типу в серці і гладкій мускулатурі. Експериментальні дані свідчать, що амлодипін взаємодіє як з ділянками зв'язування дигідропіридину, так і з іншими ділянками. Амлодипін має відносну вазоселективність і більше впливає на клітини гладкої мускулатури судин, ніж на кардіоміоцити. Гіпотензивний ефект амлодипіну зумовлений прямою розслаблюючою дією на гладком'язові клітини артерій, що сприяє зменшенню периферичного опору судин і, отже, зниженню артеріального тиску.

При артеріальній гіпертензії амлодипін викликає тривале зниження артеріального тиску, залежне від дози. Розвитку артеріальної гіпотензії після прийому першої дози, ознак тахіфілаксії при тривалому лікуванні або рецидиву артеріальної гіпертензії після припинення лікування не відзначалося.

Після прийому в терапевтичних дозах у пацієнтів з артеріальною гіпертензією амлодипін забезпечує ефективне зниження артеріального тиску в положеннях пацієнта лежачи, сидячи і стоячи. Тривале застосування амлодипіну не пов'язане з істотними змінами частоти серцевих скорочень або рівня катехоламінів у плазмі. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією та нормальною функцією нирок амлодипін в терапевтичних дозах зменшував опір ниркових судин і підвищував швидкість клубочкової фільтрації та ефективну швидкість потоку плазми в нирках, не змінюючи фільтраційної фракції і не провокуючи розвитку протеїнурії.

У дослідженнях гемодинаміки у пацієнтів з серцевою недостатністю, а також у клінічних дослідженнях зі стрес-тестом при серцевій недостатності (класи II–IV за NYHA) амлодипін не погіршував стану учасників дослідження, що оцінювався за переносимістю навантажень, фракцією викиду лівого шлуночка, а також за клінічними ознаками і симптомами.

У плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE) за участю пацієнтів з серцевою недостатністю (класи III–IV за NYHA), які отримували дигоксин, діуретики та інгібітори АПФ, було показано, що амлодипін не збільшує ризику летального наслідку або об'єднаного ризику смертності та захворюваності у пацієнтів з серцевою недостатністю.

У подальшому довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні (PRAISE-2) амлодипіну за участю пацієнтів із серцевою недостатністю (NYHA, III і IV) без клінічних симптомів або об'єктивних даних, які б свідчили про ішемічну хворобу серця, при лікуванні інгібіторами АПФ, препаратами наперстянки та діуретиками в постійних дозах амлодипін не впливав на смертність у цілому і смертність в результаті серцево-судинних захворювань зокрема. У даній

групі пацієнтів відзначалося збільшення випадків розвитку набряку легень, пов'язаного з прийомом амлодипіну, проте статистично значущих відмінностей частоти фактів посилення серцевої недостатності в порівнянні з плацебо не спостерігалось.

Профілактична терапія інфаркту міокарда (ALLHAT).

Для порівняння нових видів лікарської терапії було проведено подвійно сліпе рандомізоване дослідження захворюваності та смертності під назвою «Випробування щодо застосування антигіпертонічної і ліпідознижувальної терапії для профілактики інфаркту міокарда» (ALLHAT): амлодипін в дозі 2,5–10 мг/добу (блокатор кальцієвих каналів) або лізиноприл у дозі 10–40 мг/добу (інгібітор АПФ) як терапія першого вибору і тіазидний діуретик хлорталідон в дозі 12,5–25 мг/добу при гіпертонії від легкого до помірного ступеня. Всі 33357 пацієнтів з гіпертонією у віці від 55 років були рандомізовані і знаходилися під спостереженням в середньому протягом 4,9 року. У пацієнтів був як мінімум один додатковий фактор ризику розвитку ІХС, включаючи перенесені раніше інфаркт міокарда чи інсульт (більше 6 місяців перед відбором) або наявність інших ССЗ атеросклеротичної природи (всього 51,5%), цукровий діабет 2 типу (36,1%), рівень ЛПВЩ-холестерину <35 мг/дл (11,6%), гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за допомогою електрокардіографії або ехокардіографії (20,9%), куріння в даний час (21,9%).

Первинною кінцевою точкою дослідження було поєднання ІХС з летальним наслідком або інфаркт міокарда без летального наслідку. Значущих відмінностей щодо первинної кінцевої точки дослідження між терапією амлодипіном і хлорталідоном не було: ВР 0,98 95% ДІ (0,90–1,07) $p = 0,65$. Що стосується вторинних кінцевих точок дослідження, частота розвитку серцевої недостатності (компонент комбінованої кінцевої точки серцево-судинного захворювання) була значно вищою у групі амлодипіну порівняно з групою хлорталідону (10,2% і 7,7%, ВР 1,38, 95% ДІ [1,25–1,52] $p < 0,001$). Однак значущих відмінностей щодо смертності з усіх причин між терапією амлодипіном і хлорталідоном не було (ОР 0,96 95% ДІ [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Інша інформація.

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних, рандомізованих, контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і в комбінації з Ramipril Global Endpoint Trial) і VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом 2 типу, що супроводжується ознаками ураження органу-мішені. VA NEPHRON-D являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією. Дані дослідження не виявили значимого сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на смертність від них, тоді як у порівнянні з монотерапією спостерігався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, дані результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II

протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) – це дослідження, проведене для виявлення позитивного ефекту від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або тим, хто має обидва захворювання. Дане дослідження було припинено достроково у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань і випадки виникнення інсульту були частішими в групі, що приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо, а повідомлення про небажані явища і серйозні небажані явища (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія і порушення функції нирок) були частішими в групі, яка приймала аліскірен, ніж у групі, яка приймала плацебо.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування препарату Севікар максимальна концентрація олмесартану медоксомілу та амлодипіну у плазмі крові досягається через 1,5–2 та 6–8 годин відповідно. Швидкість та ступінь всмоктування двох діючих речовин препарату Севікар відповідає їхній швидкості та всмоктуванню при застосуванні окремо. Біодоступність олмесартану медоксомілу та амлодипіну у складі лікарського засобу Севікар не залежить від прийому їжі.

Олмесартану медоксоміл (діюча речовина Севікару).

Всмоктування та розподіл

Олмесартану медоксоміл – це проліки. Він швидко перетворюється у фармакологічно активний метаболіт олмесартан під дією естераз у слизовій оболонці кишечника та в порталній крові під час всмоктування у травному тракті. У плазмі крові або у продуктах виведення неперетворений олмесартану медоксоміл або боковий ланцюг медоксомільної групи не виявлялися. Середня абсолютна біодоступність олмесартану у вигляді таблеток становила 25,6 %.

Середня максимальна концентрація (C_{max}) олмесартану у плазмі крові досягається приблизно через 2 години після перорального застосування. Концентрація олмесартану у плазмі крові збільшується приблизно лінійно зі збільшенням одноразової дози до 80 мг.

Їжа чинить мінімальну дію на біодоступність олмесартану, тому олмесартану медоксоміл можна застосовувати незалежно від її прийому.

Клінічно значущої різниці у фармакокінетиці олмесартану залежно від статі не виявлено.

Олмесартан активно зв'язується з білками крові (99,7 %), однак ризик клінічно значущої конкурентної взаємодії з іншими препаратами, що активно зв'язуються з білками крові, достатньо низький, підтвердженням цього є відсутність такої взаємодії між олмесартану медоксомілом та варфарином. Олмесартан незначною мірою зв'язується з клітинами крові. Середній об'єм розподілу після внутрішньовенного застосування невисокий (16–29 л).

Метаболізм та виведення

Загальний плазмовий кліренс олмесартану зазвичай становить 1,3 л/годину (коефіцієнт варіації 19 %) і відносно невеликий порівняно з печінковим кровотоком (приблизно 90 л/годину).

Після одноразового перорального застосування олмесартану медоксомілу, міченого ізотопом ^{14}C , 10–16% радіоактивної речовини спостерігалось в сечі (більша частина протягом 24 годин після застосування), а решта радіоактивної речовини виводилась із калом. На основі системної доступності, що складає 25,6%, можна розрахувати, що абсорбований олмесартан виводиться як нирками (приблизно 40 %), так і через гепатобіліарну систему (приблизно 60 %). Уся виявлена радіоактивність була ідентифікована як олмесартан. Інших значущих метаболітів знайдено не було. Кишково-печінкова рециркуляція олмесартану мінімальна. Оскільки більша частина олмесартану виводиться з жовчю, то його застосування хворим із біліарною обструкцією протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Термінальний період напіввиведення олмесартану після багаторазового перорального застосування коливається від 10 до 15 годин. Стан рівноваги досягається після перших кількох доз, а після 14 діб багаторазового застосування подальшої кумуляції не спостерігається. Нирковий кліренс становив приблизно 0,5–0,7 л/годину та не залежав від дози препарату.

Лікарські взаємодії

Лікарський засіб колесевелам, що зв'язує жовчні кислоти

Спільний прийом 40 мг олмесартану медоксомілу і 3750 мг колесевеламу гідрохлориду у здорових добровольців призводив до зниження C_{\max} на 28% і до зниження AUC на 39% для олмесартану. Менший вплив, зниження C_{\max} і AUC на 4% і 15% відповідно, спостерігався, коли олмесартану медоксоміл призначали за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду. Час напіввиведення олмесартану знижувався на 50–52% незалежно від того, призначалися препарати спільно чи прийом олмесартану відбувався за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Амлодипін (діюча речовина Севікару)

Всмоктування та розподіл

Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипіну він добре всмоктується, його максимальна концентрація в крові досягається через 6–12 годин. Абсолютна біодоступність становить приблизно 64–80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* показали, що майже 97,5% циркулюючого амлодипіну зв'язується з протеїнами плазми.

Прийом їжі на процес всмоктування амлодипіну не впливає.

Метаболізм та виведення

Період напіввиведення з плазми крові разової добової дози коливається від 35 до 50 годин. Амлодипін значною мірою метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів. Близько 60% прийнятої дози виводиться із сечею, з них 10% – у

незміненому вигляді.

Олмесартану медоксоміл та амлодипін (діючі речовину Севікару).

Окремі групи пацієнтів

Діти (віком до 18 років)

Даних про фармакокінетику у дітей немає.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Доведено, що при артеріальній гіпертензії AUC (площа під кривою «концентрація-час») олмесартану у стадії рівноваги у хворих літнього віку (65–75 років) та старечого віку (віком від 75 років) більша на 35 % та приблизно на 44 % відповідно порівняно з більш молодими пацієнтами (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Це можна пояснити наявністю ниркової недостатності помірного ступеня тяжкості у таких хворих. Однак для хворих літнього віку рекомендується той самий режим дозування, що й для інших пацієнтів, але при цьому рекомендується з обережністю підвищувати дозу препарату.

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові у хворих літнього віку та у молодих пацієнтів однаковий. У хворих літнього віку спостерігається тенденція до зменшення кліренсу амлодипіну, що призводить до підвищення AUC та тривалості періоду напіввиведення. Підвищення AUC та тривалість періоду напіввиведення у хворих на застійну серцеву недостатність відповідали прогнозам стосовно хворих цієї вікової групи (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції нирок

У хворих із порушенням функції нирок AUC у стані рівноваги була більшою приблизно на 62%, 82% та 179% у випадку легкого, помірного та важкого порушення відповідно порівняно зі здоровими добровольцями (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Амлодипін значною мірою метаболізується до неактивних метаболітів. 10% речовини виводиться із сечею у незміненому стані. Зміна концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюється зі ступенем порушення функції нирок. Таким хворим амлодипін можна призначати у звичайних дозах. Амлодипін не виводиться за допомогою гемодіалізу.

Порушення функції печінки

Після одноразового перорального застосування значення AUC олмесартану були на 6% та на 65% вищими у хворих із порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня відповідно порівняно зі здоровими добровольцями. Незв'язана фракція олмесартану через 2 години після застосування у здорових добровольців, у хворих з легким або помірним порушенням функції печінки становила 0,26%, 0,34% та 0,41% відповідно. При багаторазовому застосуванні середня AUC олмесартану у хворих з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості була на 65% вищою, ніж у здорових добровольців. Середнє значення C_{max} олмесартану у хворих з порушенням функції печінки та здорових добровольців були подібні. Олмесартану медоксоміл не оцінювали у хворих з тяжким порушенням печінки (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Доступні лише дуже обмежені клінічні дані стосовно застосування амлодипіну хворим із тяжкими порушеннями функцій печінки. У хворих з порушенням функції печінки спостерігається зниження кліренсу амлодипіну та подовження періоду напіввиведення, що призводить до збільшення АUC приблизно на 40–60% (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Доклінічні дані з безпеки

З огляду на доклінічний профіль токсичності кожної діючої речовини, підвищення токсичності для комбінованого препарату не очікується, оскільки ці речовини впливають на різні органи: олмесартану медоксоміл діє на нирки, а амлодипін – на серце.

У 3-місячному дослідженні токсичності комбінованого препарату олмесартану медоксомілу/ амлодипіну на щурах при багаторазовому прийомі всередину були відзначені такі зміни: зниження еритроцитарних параметрів і зміни в нирках (обидва ці ефекти можуть бути викликані олмесартану медоксомілом), зміни в кишечнику (збільшення просвіту і дифузне потовщення слизової оболонки клубової та ободової кишки), надниркових залоз (гіпертрофія клітин клубочкової зони кори і вакуолізація клітин пучкової зони), а також гіпертрофія проток молочних залоз, яка може бути викликана амлодипіном. Ці зміни не доповнюють раніше отримані дані про токсичність окремих компонентів препарату і не свідчать про появу нових токсичних ефектів або про наявність синергічної токсичності.

Олмесартану медоксоміл (діюча речовина Севікару).

У дослідженнях хронічної токсичності на щурах і собаках ефекти олмесартану медоксомілу були схожі з такими інших антагоністів рецепторів AT_1 та інгібіторів АПФ: підвищення рівня сечовини (BUN) і креатиніну в крові, зниження маси серця, зниження еритроцитарних параметрів (концентрація еритроцитів і гемоглобіну, гематокрит), гістологічні ознаки ураження нирок (регенеративні ураження ниркового епітелію, потовщення базальної мембрани, розширення каналців). Ці побічні реакції, спричинені фармакологічною дією олмесартану медоксомілу, спостерігалися також у доклінічних дослідженнях з іншими антагоністами рецептора AT_1 та інгібіторами АПФ і можуть бути зменшені шляхом перорального прийому натрію хлориду. У обох видів тварин спостерігали підвищену активність реніну в плазмі та гіпертрофію/гіперплазію юстагломерулярних клітин нирок. Ці зміни, які є типовим ефектом класу інгібіторів АПФ та інших антагоністів рецептора AT_1 , ймовірно, не мають клінічної значущості.

Подібно іншим антагоністам рецептора AT_1 , олмесартану медоксоміл збільшує частоту хромосомних розривів у культурі клітин *in vitro*. Однак подібні ефекти були відтворені у кількох дослідженнях *in vivo*, де олмесартану медоксоміл застосовували в дуже високих пероральних дозах, аж до 2000 мг/кг. У цілому дані всебічного дослідження на генотоксичність говорять про те, що генотоксична дія олмесартану при клінічному застосуванні малоімовірна.

В рамках 2-річного дослідження на щурах або 6-місячного дослідження канцерогенності на трансгенних мишах не було виявлено канцерогенних властивостей олмесартану медоксомілу.

У дослідженнях токсичності щодо репродуктивних органів у щурів олмесартану медоксоміл не впливав на фертильність і не чинив тератогенної дії. Як і у разі застосування інших антагоністів 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 препарати, олмесартану медоксоміл був більш токсичний для вагітних кролів, ніж для вагітних щурів, проте не чинив при цьому фетотоксичної дії.

Амлодипін (діюча речовина Севікару).

Репродуктивна токсичність

Дослідження репродуктивної функції на щурах і мишах виявили затримку настання пологів, збільшення часу переймів і зменшення виживання потомства при прийомі доз, приблизно в 50 разів більших, ніж максимальна рекомендована доза для людини, яка ґрунтується на розрахунку на 1 кг маси тіла (мг/кг).

Порушення фертильності

Впливу на фертильність у щурів, які отримували амлодипін (самці протягом 64 днів, самки за 14 днів до спарювання) в дозах до 10 мг/кг/добу (у 8 разів* перевищує максимальну рекомендовану дозу для людини, що становить 10 мг в перерахунку на мг/м²), виявлено не було. В ході іншого дослідження, в якому самці щурів отримували амлодипіну бесилат протягом 30 днів у дозах, порівнянних з дозою для людини в перерахунку на мг/м², було відзначено зниження концентрацій фолікулостимулюючого гормону і тестостерону в плазмі, а також зниження щільності сперми, зменшення кількості зрілих сперматид і клітин Сертолі.

Канцерогенез, мутагенез

Випробування на щурах і мишах, які отримували лікування амлодипіном з їжею протягом двох років у концентраціях, розрахованих для відтворення доз 0,5, 1,25 і 2,5 мг/кг/добу, не виявили ознак канцерогенності. Найвища доза (для мишей еквівалентна максимальній рекомендованій дозі 10 мг в перерахунку на мг/м², а для щурів – в два рази вище максимальної рекомендованої дози) була близька до максимальної переносимої дози для мишей, але не для щурів.

Дослідження мутагенності не виявили пов'язаних з препаратом ефектів на рівні генів або хромосом.

*Якщо маса тіла пацієнта дорівнює 50 кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії.

Севікар показаний пацієнтам, у яких монотерапія олмесартану медоксомілом або

амлодипіном не забезпечує необхідного контролю артеріального тиску (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин, похідних дигідропіридину або будь-якої з допоміжних речовин (див. розділ «Склад»).

– Вагітність та планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

– Тяжка печінкова недостатність та непрохідність жовчних шляхів (див. розділ «Фармакокінетика»).

– Одночасне застосування препарату Севікар та лікарських засобів, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам з цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка»).

Через наявність у складі амлодипіну препарат Севікар також протипоказаний пацієнтам, у яких:

- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок (включаючи кардіогенний шок);
- порушення відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, при стенозі аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенційні взаємодії, викликані поєднанням з лікарським засобом Севікар.

Слід бути обережним при одночасному застосуванні

Інші гіпотензивні засоби

Гіпотензивний ефект препарату Севікар може бути посилений при одночасному застосуванні інших гіпотензивних лікарських засобів (наприклад альфа-блокаторів, діуретиків).

Потенційні взаємодії, пов'язані з діючою речовиною препарату Севікар олмесартану медоксомілом.

Супутнє застосування не рекомендується

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен.

Дані клінічних випробувань показують, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), пов'язана зі спільним застосуванням інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену, призводить до підвищення частоти небажаних явищ, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (в тому числі гостра ниркова недостатність), в порівнянні із застосуванням одного засобу, який діє на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

Препарати, що впливають на рівень калію

Одночасне застосування з калійзберігаючими діуретиками, калієвими добавками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищити рівень калію (наприклад, гепарин, інгібітори АПФ), може призвести до збільшення концентрації калію в сироватці (див. розділ «Особливості застосування»). При призначенні препаратів, що впливають на рівень калію, в поєднанні з препаратом Севікар рекомендується контроль сироваткової концентрації калію.

Препарати літію

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту і рідко з антагоністами рецепторів ангіотензину II спостерігалось оборотне збільшення сироваткової концентрації літію і токсичності його препаратів. У зв'язку з цим не рекомендується одночасне застосування препарату Севікар та препаратів літію (див. розділ «Особливості застосування»). При необхідності одночасного застосування препарату Севікар та препаратів літію рекомендується регулярний контроль рівня літію в сироватці.

Спільне застосування вимагає обережності

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, ацетилсаліцилову кислоту (> 3 г/добу) і неселективні НПЗЗ

При призначенні антагоністів ангіотензину II спільно з НПЗЗ можливе послаблення гіпотензивного ефекту. Крім того, одночасне застосування антагоністів ангіотензину II і НПЗЗ може підвищувати ризик погіршення функції нирок і призводити до збільшення сироваткової концентрації калію. Тому при такій спільній терапії рекомендується регулярно оцінювати функцію нирок, а також стежити за належною гідратацією пацієнта.

Лікарський засіб колесевелам, що зв'язує жовчні кислоти

Одночасне застосування колесевеламу гідрохлориду, що зв'язує жовчні кислоти, зменшує системний вплив і пікову концентрацію олмесартану в плазмі, а також знижує період напіввиведення. Прийом олмесартану медоксомілу як мінімум за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду знижував ефект лікарської взаємодії. Слід розглянути можливість прийому олмесартану медоксомілу як мінімум за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду (див. розділ «Фармакокінетика»).

Додаткова інформація

Відзначено помірне зниження біодоступності олмесартану медоксомілу після

лікування антацидами (магнію та алюмінію гідроксидами).

Олмесартану медоксоміл значуще не впливає на фармакокінетику і фармакодинаміку варфарину або фармакокінетику дигоксину. Одночасне застосування олмесартану медоксомілу з правастатином не призводить до клінічно значущих змін фармакокінетики цих препаратів у здорових добровольців.

Не виявлено клінічно значущої інгібуючої дії олмесартану на ферменти 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 людини *in vitro*, і відзначений мінімальний або нульовий індукуючий ефект щодо активності цитохрому P450 щурів. Таким чином, клінічно значущих взаємодій між олмесартаном і лікарськими засобами, метаболізм яких здійснюється вищепереліченими ферментами групи цитохромів P450, можна не очікувати.

Потенційні взаємодії, пов'язані з діючою речовиною препарату Севікар амлодипіном.

Вплив інших лікарських засобів на дію амлодипіну

Інгібітори CYP3A4

При одночасному застосуванні амлодипіну з сильними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеаз, азольними фунгіцидами, макролідами типу еритроміцину або кларитроміцину, верапамілу або дилтіазему) вплив амлодипіну може значно посилюватися, що також може призвести до підвищення ризику виникнення гіпотензії. Клінічні прояви таких фармакокінетичних змін можуть бути більш вираженими у пацієнтів літнього віку. Існує підвищений ризик гіпотензії. Рекомендується ретельне обстеження пацієнтів. Може бути потрібне клінічне спостереження і корекція дози.

Індуктори CYP3A4

При одночасному застосуванні відомих індукторів CYP3A4 концентрація амлодипіну у плазмі може відрізнятись. Тому слід контролювати артеріальний тиск та регулювати дозу як під час, так і після супутньої терапії, особливо у разі супутньої терапії із сильними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, звіробій звичайним).

Прийом амлодипіну разом з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів може підвищуватись біодоступність препарату, що проявляється в посиленні його гіпотонічної дії.

Дантролен (інфузія)

Під час дослідів на лабораторних тваринах після прийому верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену спостерігалися фібриляція шлуночків і серцево-судинний колапс з летальним наслідком у зв'язку з розвитком гіперкаліємії. З огляду на ризик розвитку гіперкаліємії у пацієнтів, схильних до виникнення злоякісної гіпертермії, а також на тлі терапії злоякісної гіпертермії рекомендується уникати одночасного прийому блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін.

Вплив амлодипіну на дію інших лікарських засобів.

Гіпотензивний ефект амлодипіну додається до гіпотензивного ефекту інших препаратів, що знижують артеріальний тиск.

У ході клінічних досліджень лікарських взаємодій амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Симвастатин

Одночасний прийом багаторазових доз амлодипіну по 10 мг і симвастатину по 80 мг призводив до збільшення впливу симвастатину на 77% у порівнянні із прийомом лише симвастатину. Доза симвастатину для пацієнтів, що приймають амлодипін, не повинна перевищувати 20 мг на добу.

Такролімус

Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну, потрібен регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові, а у разі необхідності – корекція дозування.

Циклоспорин

Під час проспективного клінічного дослідження за участю пацієнтів із трансплантацією нирки спостерігалось збільшення мінімального рівня циклоспорину в середньому на 40% при одночасному застосуванні його з амлодипіном. Супутнє застосування препарату Севікар та циклоспорину може посилити вплив циклоспорину. При супутньому застосуванні з амлодипіном слід розглянути необхідність контролю за мінімальним рівнем циклоспорину в крові, а у разі необхідності дозу циклоспорину потрібно знизити.

Особливості застосування.

Пацієнти з гіповолемією або нестачею натрію.

У пацієнтів з гіповолемією та/або гіпонатріємією, що виникли в результаті інтенсивної терапії діуретиками, обмеження споживання солі з їжею, діареї або блювання, може виникнути симптоматична гіпотензія, особливо після прийому першої дози. Рекомендовано усунути ці стани до початку лікування препаратом Севікар або встановити ретельне спостереження за пацієнтом на початку лікування.

Інші стани, що супроводжуються стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

Пацієнти, у яких судинний тонус і функція нирок у великій мірі залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю або з хворобою нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), можуть реагувати на інші препарати, що впливають на цю систему (такі як антагоністи рецепторів ангіотензину II), гострою гіпотензією, азотемією, олігурією або рідко - гострою нирковою недостатністю.

Реноваскулярна гіпертензія.

Застосування препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у хворих

з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки пов'язане з підвищеним ризиком тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності.

Порушення функції нирок і трансплантація нирки.

При застосуванні препарату Севікар хворим із порушенням функції нирок рекомендується періодичний контроль рівня калію та креатиніну в сироватці крові. Застосування препарату Севікар не рекомендовано пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв). Досвід застосування препарату Севікар пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, або пацієнтам з термінальною нирковою недостатністю (наприклад, кліренс креатиніну < 12 мл/хв) відсутній (див. розділи «Спосіб застосування», «Фармакокінетика»)..

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

Є свідчення, що спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС на тлі спільного застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо терапія з подвійною блокадою є абсолютно необхідною, то вона повинна проводитися тільки під наглядом фахівця, а також на тлі ретельного спостереження за функцією нирок, рівнем електролітів і артеріальним тиском.

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів з порушенням функції печінки збільшується експозиція амлодипіну та олмесартану медоксомілу (див. розділ «Фармакокінетика»). Севікар слід з обережністю призначати пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня. Для пацієнтів з помірним порушенням функції печінки доза олмесартану медоксомілу не повинна перевищувати 20 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнтам з порушенням функції печінки прийом амлодипіну слід починати з найнижчої дози і дотримуватися обережності як на початку лікування, так і при підвищенні дози. Препарат Севікар протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки (див. розділ «Протипоказання»).

Гіперкаліємія.

Як і при застосуванні інших антагоністів ангіотензину II та інгібіторів АПФ, при лікуванні препаратом Севікар може виникнути гіперкаліємія, особливо при порушенні функції нирок та/або серцевій недостатності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам з цієї групи ризику рекомендується частий контроль рівня сироваткового калію.

Препарат з обережністю призначають у поєднанні з калієвими добавками, калійзберігаючими діуретиками, замінниками солі, що містять калій, або іншими лікарськими засобами, які можуть підвищити рівень калію (гепарин тощо); при цьому рекомендується регулярний

контроль рівня калію в крові.

Препарати літію.

Як і при застосуванні інших антагоністів ангіотензину II, одночасне застосування препарату Севікар і препаратів літію не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Стеноз устя аорти або мітрального клапана; обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

Як і щодо усіх судинорозширювальних засобів у зв'язку з наявністю в складі препарату Севікар амлодипіну рекомендується дотримуватися особливої обережності при призначенні пацієнтам зі стенозом устя аорти або мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Первинний альдостеронізм.

Пацієнти з первинним альдостеронізмом зазвичай не реагують на гіпотензивні препарати, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему. Тому застосування Севікару не рекомендовано таким пацієнтам.

Серцева недостатність

У зв'язку з пригніченням ангіотензин-альдостеронової системи можливе порушення функції нирок у схильних до цього пацієнтів. У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких можлива залежність ниркової функції від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) і антагоністами рецепторів ангіотензину може супроводжуватися олігурією і/або прогресуючою азотемією і (рідко) гострою нирковою недостатністю та/або смертю.

Пацієнтам із серцевою недостатністю терапію слід проводити з обережністю. У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні амлодипіну у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (NYHA III і IV) кількість повідомлень про розвиток набряку легенів у групі амлодипіну була більшою в порівнянні з групою плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід з обережністю застосовувати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки ці препарати можуть підвищувати ризик виникнення явищ з боку серцево-судинної системи в майбутньому і смертність.

Спру-подібна ентеропатія.

У дуже рідкісних випадках повідомляли про тяжку хронічну діарею зі значною втратою маси тіла, що розвилася через кілька місяців або років після початку лікування у пацієнтів, які приймали олмесартан; причиною її виникнення є, імовірно, місцева відстрочена реакція гіперчутливості. Результати біопсії кишечника у таких пацієнтів часто демонстрували атрофію кишкових ворсинок. Якщо дані симптоми виникають у пацієнта під час лікування олмесартаном та за відсутності інших явних причин, слід негайно відмінити застосування олмесартану та не розпочинати його прийому знову. Якщо діарея не минає протягом тижня після відміни препарату, слід розглянути необхідність консультації у відповідного спеціаліста (наприклад гастроентеролога).

Етнічні відмінності.

Як і щодо інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, гіпотензивний ефект препарату Севікар у представників негроїдної раси може бути дещо меншим, ніж у інших пацієнтів, можливо, внаслідок більшої поширеності низького рівня реніну в даній популяції.

Пацієнти літнього віку.

Підвищувати дозу препарату при лікуванні пацієнтів літнього віку слід з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Вагітність.

Антагоністи ангіотензину II протипоказані під час вагітності. Якщо терапію антагоністами ангіотензину II необхідно продовжити, а пацієнтка планує вагітність, необхідно застосувати альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають визначений профіль безпеки при застосуванні під час вагітності. Якщо вагітність підтверджується під час лікування антагоністами ангіотензину II, лікування слід негайно припинити і в разі потреби лікарський засіб необхідно замінити іншим лікарським засобом (див. розділи «Протипоказання», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Інше

Як і при застосуванні будь-яких гіпотензивних засобів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або з порушенням мозкового кровообігу може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Препарат Севікар містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, отже вважається практично вільним від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність (див. розділ «Протипоказання»).

Дані про застосування препарату Севікар вагітним жінкам відсутні. Дослідження токсичності Севікару щодо репродуктивних органів на тваринах не проводилися.

Олмесартану медоксоміл (діюча речовина Севікару)

Застосування антагоністів ангіотензину II протипоказано вагітним жінкам і жінкам, які планують вагітність (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенної дії інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не дають змоги зробити конкретних висновків, однак ризик подібних ефектів повністю виключити не можна. Можна припустити, що існує аналогічний ризик відносно антагоністів рецепторів ангіотензину II, оскільки контрольовані епідеміологічні дослідження цих препаратів не проводилися. Якщо терапію антагоністами ангіотензину II необхідно продовжити, а пацієнтка планує вагітність, необхідно застосувати альтернативні антигіпертензивні препарати, які мають визначений профіль безпеки при застосуванні під час вагітності. Якщо вагітність

підтверджується під час лікування антагоністами ангіотензину II, лікування слід негайно припинити і в разі потреби лікарський засіб необхідно замінити іншим лікарським засобом.

У другому і третьому триместрах антагоністи рецепторів ангіотензину II чинять токсичну дію на плід (пригнічення функції нирок, олігогідрамніон, затримка осифікації кісток черепа) та новонародженого (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія) (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

У разі прийому антагоністів рецепторів ангіотензину II в другому або третьому триместрі необхідний контроль функції нирок та процесу осифікації кісток черепа у плода за допомогою УЗД. За станом новонароджених, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід спостерігати щодо можливої артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Амлодипін (діюча речовина Севікару)

Дані, отримані в ході спостережень за обмеженою кількістю вагітних жінок, не показали, що амлодипін або інші антагоністи кальцієвих рецепторів спричиняють шкідливий вплив на здоров'я плода. Однак при цьому є ризик подовження тривалості пологів.

З огляду на вищезгадане, препарат Севікар не рекомендований під час першого триместру вагітності та протипоказаний під час другого та третього триместру (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Годування груддю.

Олмесартан виділяється в молоко лактуючих щурів. Невідомо, чи проникає олмесартан з грудним молоком у людини. Амлодипін екскретується в грудне молоко людини. Частку материнської дози, отриманої немовлям, було оцінено за міжквартильним діапазоном 3–7% з максимумом 15%. Вплив амлодипіну на організм немовляти невідомий.

Під час годування груддю застосування препарату Севікар не рекомендується та надається перевага альтернативним терапіям із краще доведеним профілем безпеки під час годування груддю, особливо під час годування груддю новонароджених та недоношених немовлят.

Фертильність.

Повідомляли про випадки, коли у деяких пацієнтів, що приймають блокатори кальцієвих каналів, виникали оборотні біохімічні зміни в головці сперматозоїда. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. У дослідженні на щурах було виявлено небажану дію на фертильність самців (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

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

Севікар здатний незначно або помірно впливати на здатність керувати транспортними засобами та обслуговувати інші механізми.

Іноді у пацієнтів, що приймають гіпотензивні засоби, можуть спостерігатися головні болі, запаморочення, нудота і підвищена стомлюваність, внаслідок чого може знижуватися реакція. Слід дотримуватися обережності, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Рекомендована доза препарату Севікар – 1 таблетка на добу.

Севікар 20/5 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на монотерапію олмесартану медоксомілом в дозі 20 мг або амлодипіном в дозі 5 мг.

Севікар 40/5 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на Севікар 20/5.

Севікар 40/10 можна призначати пацієнтам з недостатньою реакцією організму на Севікар 40/5.

До призначення комбінованого препарату з фіксованими дозами активних компонентів рекомендується поетапний підбір доз цих компонентів як монопрепаратів. При необхідності можлива пряма заміна монопрепаратів на комбінований препарат.

Для зручності пацієнти, які отримують олмесартану медоксоміл і амлодипін у вигляді окремих таблеток, можуть бути переведені на таблетки Севікар, що містять ці компоненти в аналогічних дозах.

Препарат Севікар можна приймати незалежно від прийому їжі.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Як правило, для пацієнтів літнього віку не потрібна зміна рекомендованої дози препарату, проте підвищувати дозу препарату слід з обережністю (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

При збільшенні дози олмесартану медоксомілу до максимальної (40 мг на добу) у пацієнта слід ретельно контролювати артеріальний тиск.

Порушення функції нирок.

Максимальна доза олмесартану медоксомілу для пацієнтів з порушенням функції нирок від легкого до помірного ступеня (кліренс креатиніну 20–60 мл/хв) становить 20 мг один раз на добу, оскільки досвід застосування більш високих доз даній групі пацієнтів обмежений. Севікар не рекомендується пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <20 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

При застосуванні препарату пацієнтам з порушенням функції нирок середнього ступеня рекомендується контролювати концентрацію калію та креатиніну.

Порушення функції печінки.

Препарат Севікар з обережністю призначають пацієнтам з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»). При помірному порушенні функції печінки олмесартану медоксоміл призначають у початковій дозі 10 мг один раз на добу. Максимальна доза для таких пацієнтів не повинна перевищувати 20 мг один раз на добу. За супутньої терапії діуретиками і (або) іншими гіпотензивними препаратами пацієнтам з порушенням функції печінки рекомендується ретельне спостереження за рівнем артеріального тиску і функцією нирок. Досвід застосування олмесартану медоксомілу пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня відсутній.

Як і щодо всіх антагоністів кальцію, у пацієнтів з дисфункцією печінки подовжується час напіввиведення амлодипіну; рекомендації з дозування не встановлені. Тому таким пацієнтам препарат Севікар слід призначати з обережністю. Фармакокінетика амлодипіну у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не вивчена. Прийом амлодипіну у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня слід починати з найнижчої дози і повільно її підвищувати. Севікар протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»).

Спосіб застосування.

Таблетки проковтують цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад, склянкою води). Таблетки не слід розжовувати. Препарат рекомендується приймати щодня в один і той же час.

Діти.

Безпека та ефективність препарату Севікар для дітей і підлітків (віком до 18 років) не досліджувались. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми.

Випадки передозування препарату Севікар не зафіксовано. Найбільш вірогідними ефектами передозування олмесартану медоксомілу є гіпотензія і тахікардія; також може спостерігатися брадикардія в разі парасимпатичної стимуляції (блукаючого нерва). Передозування амлодипіну може призвести до надмірного розширення периферичних судин, що супроводжується вираженим зниженням артеріального тиску, і, можливо, до рефлекторної тахікардії. Є повідомлення про тривалу тяжку генералізовану гіпотензію, аж до шоку із летальним наслідком.

Рідко повідомляється про некардіогенний набряк легень як наслідок передозування амлодипіну, що може проявлятися з відстроченим початком (24–48 годин після прийому) та потребує штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримання перфузії та серцевий викид можуть розглядатися як провокуючі фактори.

Лікування.

Якщо препарат був прийнятий нещодавно, показано промивання шлунка. У здорових добровольців призначення активованого вугілля негайно або протягом 2 годин після прийому амлодипіну всередину істотно знижує всмоктування даної речовини.

При виникненні клінічно значущої гіпотензії внаслідок передозування препаратом Севікар потрібна активна підтримка серцево-судинної системи, включаючи ретельний моніторинг функції серця і легенів, припідняте положення нижніх кінцівок, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу. Для відновлення судинного тону та артеріального тиску може бути корисним застосування судинозвужувальних засобів при відсутності протипоказань. Для усунення блокади кальцієвих каналів рекомендується кальцію глюконат внутрішньовенно.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками, його виведення за допомогою діалізу малоімовірно. Інформація про можливість виведення олмесартану за допомогою діалізу відсутня.

Побічні реакції.

Севікар

Найчастішими побічними реакціями, що виникали під час застосування препарату Севікар, були периферичні набряки (11,3 %), головний біль (5,3 %) та запаморочення (4,5 %).

Побічні явища, що спостерігалися під час клінічних досліджень та протягом післяреєстраційних досліджень з безпеки, а також побічні реакції, про які були спонтанні повідомлення, представлено у нижченаведеній таблиці. Крім цього, у таблиці наведено побічні реакції, що спостерігалися на тлі застосування кожного з діючих компонентів препарату окремо (олмесартану медоксомілу та амлодипіну) з урахуванням їх встановленого профілю безпеки.

Для класифікації частоти виникнення побічних реакцій використовувалася така термінологія: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (частоту встановити неможливо за наявними даними).

| MedDRA Органи та системи | Побічна дія | Частота | | |
|---|--|--|------------|------------|
| | | Комбінація олмесартану та амлодипіну | Олмесартан | Амлодипін |
| З боку крові та лімфатичної системи | Лейкоцитопенія | | | Дуже рідко |
| | Тромбоцитопенія | | Нечасто | Дуже рідко |
| З боку імунної системи | Алергічна реакція/гіперчутливість до препарату | Рідко | | Дуже рідко |
| | Анафілактична реакція | | Нечасто | |

| | | | | |
|---|--|---------|------------------|--|
| Порушення з боку харчування та обміну речовин | Гіперглікемія | | | Дуже рідко |
| | Гіперкаліємія | Нечасто | Рідко | |
| | Гіпертригліцеридемія | | Часто | |
| | Гіперурикемія | | Часто | |
| З боку психіки | Сплутаність свідомості | | | Рідко |
| | Депресія | | | Нечасто |
| | Безсоння | | | Нечасто |
| | Дратівливість | | | Нечасто |
| | Зниження лібідо | Нечасто | | |
| | Зміна настрою (у тому числі тривога) | | | Нечасто |
| З боку нервової системи | Запаморочення | Часто | Часто | Часто |
| | Дисгевзія | | | Нечасто |
| | Головний біль | Часто | Часто | Часто (особливо на початку лікування) |
| | Гіпертонус | | | Дуже рідко |
| | Гіпоестезія | Нечасто | | Нечасто |
| | Сонливість | Нечасто | | |
| | Парестезія | Нечасто | | Нечасто |
| | Периферична нейропатія | | | Дуже рідко |
| | Постуральне запаморочення | Нечасто | | |
| | Порушення сну | | | Нечасто |
| | Сонливість | Рідко | | Часто |
| | Втрата свідомості | Рідко | | Нечасто |
| | Тремор | | | Нечасто |
| Екстрапірамідальні розлади | | | Частота невідома | |
| З боку органів зору | Порушення зору (у тому числі диплопія) | | | Часто |
| З боку органів слуху і рівноваги | Шум в вухах | | | Нечасто |
| | Запаморочення | Нечасто | Нечасто | |
| З боку серця | Стенокардія | | Нечасто | Нечасто (у тому числі загострення стенокардії) |
| | Аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, миготлива аритмія) | | | Нечасто |
| | Інфаркт міокарда | | | Дуже рідко |
| | Посилене серцебиття | Нечасто | | Часто |
| | Тахікардія | Нечасто | | |
| З боку судин | Артеріальна гіпотензія | Нечасто | Рідко | Нечасто |
| | Ортостатична гіпотензія | Нечасто | | |
| | Припливи | Рідко | | Часто |
| | Васкуліт | | | Дуже рідко |

| | | | | |
|--|---|---------|------------|---|
| З боку органів дихання | Бронхіт | | Часто | |
| | Кашель | Нечасто | Часто | Нечасто |
| | Диспное | Нечасто | | Часто |
| | Фарингіт | | Часто | |
| | Риніт | | Часто | Нечасто |
| З боку травної системи | Абдомінальний біль | | Часто | Часто |
| | Порушення функції кишечника (у тому числі запор та діарея) | | | Часто |
| | Запор | Нечасто | | |
| | Діарея | Нечасто | Часто | |
| | Сухість в роті | Нечасто | | Нечасто |
| | Диспепсія | Нечасто | Часто | Часто |
| | Гастрит | | | Дуже рідко |
| | Гастроентерит | | Часто | |
| | Гіперплазія ясен | | | Дуже рідко |
| | Нудота | Нечасто | Часто | Часто |
| | Панкреатит | | | Дуже рідко |
| | Біль у верхній частині живота | Нечасто | | |
| | Блювання | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| | Спру-подібна ентеропатія (див. розділ «Особливості застосування») | | Дуже рідко | |
| З боку печінки та жовчовивідних шляхів | Підвищення рівня ферментів печінки | | Часто | Дуже рідко (у більшості на тлі холестазу) |
| | Гепатит | | | Дуже рідко |
| | Жовтяниця | | | Дуже рідко |
| | Аутоімунний гепатит* | | Невідомо | |
| З боку шкіри та її похідних | Алопеція | | | Нечасто |
| | Ангіоневротичний набряк | | Рідко | Дуже рідко |
| | Алергічний дерматит | | Нечасто | |
| | Поліморфна еритема | | | Дуже рідко |
| | Екзантема | | Нечасто | Нечасто |
| | Ексфоліативний дерматит | | | Дуже рідко |
| | Підвищене потовиділення | | | Нечасто |
| | Фотосенсибілізація | | | Дуже рідко |
| | Свербіж | | Нечасто | Нечасто |
| | Геморагічні висипання | | | Нечасто |
| | Набряк Квінке | | | Дуже рідко |
| | Висипання | Нечасто | Нечасто | Нечасто |
| | Зміна кольору шкіри | | | Нечасто |
| | Синдром Стівенса–Джонсона | | | Дуже рідко |
| | Токсичний епідермальний некроліз | | | Частота невідома |
| Кропив'янка | Рідко | Нечасто | Нечасто | |

| | | | | |
|---|--|---------|---------|------------|
| З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини | Набряк гомілок | | | Часто |
| | Артралгія | | | Нечасто |
| | Артрит | | Часто | |
| | Біль у спині | Нечасто | Часто | Нечасто |
| | Спазм м'язів | Нечасто | Рідко | Часто |
| | Міалгія | | Нечасто | Нечасто |
| | Біль у кінцівках | Нечасто | | |
| | Біль у кістках | | Часто | |
| З боку нирок та сечовивідних шляхів | Гостра ниркова недостатність | | Рідко | |
| | Гематурія | | Часто | |
| | Підвищена частота сечовипускання | | | Нечасто |
| | Порушення сечовиділення | | | Нечасто |
| | Ноктурія | | | Нечасто |
| | Полакіурія | Нечасто | | |
| | Ниркова недостатність | | Рідко | |
| | Інфекції сечовивідних шляхів | | Часто | |
| З боку статевої системи та молочних залоз | Еректильна дисфункція/імпотенція | Нечасто | | Нечасто |
| | Гінекомастія | | | Нечасто |
| Порушення загального характеру | Астенія | Нечасто | Нечасто | Часто |
| | Біль у ділянці грудної клітки | | Часто | Нечасто |
| | Набряк обличчя | Рідко | Нечасто | |
| | Втомлюваність | Часто | Часто | Часто |
| | Грипоподібні стани | | Часто | |
| | Сонливість | | Рідко | |
| | Нездужання | | Нечасто | Нечасто |
| | Набряк | Часто | | Дуже часто |
| | Біль | | Часто | Нечасто |
| | Периферичний набряк | Часто | Часто | |
| Набряк м'яких тканин | Часто | | | |
| Результати додаткових досліджень | Підвищення рівня креатиніну у крові | Нечасто | Рідко | |
| | Підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові | | Часто | |
| | Зниження рівня калію у крові | Нечасто | | |
| | Підвищення рівня сечовини у крові | | Часто | |
| | Підвищення рівня сечової кислоти у крові | Нечасто | | |
| | Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази у крові | Нечасто | | |
| | Зменшення маси тіла | | | Нечасто |
| | Збільшення маси тіла | | | Нечасто |

*У післяреєстраційний період повідомлялося про випадки виникнення аутоімунного гепатиту з

латентним періодом від кількох місяців до років, що були оборотними після відміни застосування олмесартану.

Повідомлялося про декілька випадків рабдоміолізу, який за часом розвитку був пов'язаний з прийомом блокаторів рецепторів ангіотензину II. У пацієнтів, які приймали амлодипін, повідомлялося про декілька випадків розвитку екстрапірамідального синдрому.

Повідомлення про можливі небажані реакції

Повідомлення про можливі побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграє важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик щодо даного лікарського засобу.

У разі виникнення небажаних проявів, побічних реакцій або у разі відсутності терапевтичної дії необхідно повідомити за адресою ТОВ «Зентіва Україна», 02002, м. Київ, Броварський проспект, 5 «И», тел./факс 38 044 517-75-00, електронна адреса PV-Ukraine@zentiva.com.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 2 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ.

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.

Луїтпольдштрассе 1, 85276 Пфaffenхофен А.д.ілм, Німеччина.