

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕВІКАР НСТ

(SEVIKAR НСТ)

Склад:

діючі речовини: олмесартану медоксоміл; амлодипіну бесилат; гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг, амлодипіну бесилату 6,944 мг, що еквівалентно амлодипіну 5 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг

або олмесартану медоксомілу 40 мг, амлодипіну бесилату 13,888 мг, що еквівалентно амлодипіну 10 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 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 85F24118 або Опадрай II 85F32331, або Опадрай II 85F25437 (спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 20 мг/5 мг/12,5 мг: світло-помаранчеві круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром 8 мм, з тисненням «С51» з одного боку;

для дозування 40 мг/10 мг/12,5 мг: сіро-червоні круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розміром 9,5 мм, з тисненням «С55» з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Серцево-судинна система. Лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II в комбінації з іншими препаратами. Олмесартану медоксоміл, амлодипін і гідрохлоротіазид. Код АТХ C09DX03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Севікар НСТ – це комбінований лікарський засіб, до складу якого входить олмесартану медоксоміл – антагоніст рецепторів ангіотензину II, амлодипіну бесилат – блокатор кальцієвих каналів, та тіазидний діуретик гідрохлоротіазид. Комбінація цих компонентів має додатковий антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск у більшій мірі, ніж кожна діюча речовина окремо.

Олмесартану медоксоміл.

Олмесартану медоксоміл – це перорально активний, селективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (тип AT₁). Ангіотензин II є основним вазоактивним гормоном системи ренін-ангіотензин-альдостерон і відіграє важливу роль у патофізіології артеріальної гіпертензії. Вплив ангіотензину II включає вазоконстрикцію, стимуляцію синтезу та вивільнення альдостерону, серцеву стимуляцію та ниркову реабсорбцію натрію. Олмесартан блокує судинозвужувальний і альдостеронсекретуючий ефект ангіотензину II, блокуючи його зв'язування з рецептором AT₁ у тканинах, включаючи гладку мускулатуру судин та надниркову залозу. Дія олмесартану не залежить від джерела або шляху синтезу ангіотензину II. Селективний антагонізм рецепторів ангіотензину II (AT₁) за допомогою олмесартану призводить до підвищення рівня реніну та концентрації ангіотензину I та II в плазмі крові, а також до певного зниження концентрації альдостерону в плазмі крові.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією олмесартану медоксоміл забезпечує стійке зниження артеріального тиску, ступінь якого залежить від дози. Ознак артеріальної гіпотензії після першого застосування (ефекту «першої дози»), тахіфілаксії на тлі тривалого застосування та рикошетної артеріальної гіпертензії після різкої відміни препарату виявлено не було.

При застосуванні олмесартану медоксомілу хворим на артеріальну гіпертензію 1 раз на добу відбувається ефективне та плавне зниження артеріального тиску протягом 24-годинного інтервалу між застосуваннями. При застосуванні препарату 1 раз на добу його антигіпертензивний ефект був приблизно таким самим, що і в результаті його застосування двічі на добу в тій самій добовій дозі.

У разі безперервного лікування максимальне зниження артеріального тиску досягається через 8 тижнів після початку лікування; при цьому істотний антигіпертензивний ефект спостерігається вже через 2 тижні лікування.

Вплив олмесартану медоксомілу на смертність та частоту ускладнень 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 середнього періоду відстеження тривалістю

3,2 року пацієнти отримували олмесартан або плацебо додатково до інших антигіпертензивних засобів, за винятком інгібіторів АПФ або БРА.

У первинній кінцевій точці дослідження було продемонстровано значне зниження ризику щодо часу появи мікроальбумінурії при застосуванні олмесартану. Після коригування відмінностей у показниках артеріального тиску (АТ) дане зниження ризику перестало бути статистично значущим. У 8,2% (у 178 з 2160) пацієнтів групи олмесартану і у 9,8% (у 210 з 2139) групи 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 більш високою (26 пацієнтів (1,2%) і 15 пацієнтів (0,7%)), головним чином, за рахунок більш високої 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 середнього періоду відстеження тривалістю 3,1 року пацієнти отримували олмесартан або плацебо додатково до інших антигіпертензивних засобів, включаючи інгібітори АПФ.

Первинна об'єднана кінцева точка (час першої появи подвоєння сироваткового креатиніну, ниркові захворювання в термінальній стадії, смерть з усіх причин) була досягнута у 116 пацієнтів групи 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 об'єднана серцево-судинна кінцева точка була досягнута у 40 пацієнтів, які отримували олмесартан (14,2%), і у 53 пацієнтів, які отримували плацебо (18,7%). Дана об'єднана серцево-судинна кінцева точка включала смертність внаслідок 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 результату 8 (2,8%) та 11 (3,9%), інфаркт міокарда без летального результату – 3 (1,1%) і 7 (2,5%) відповідно.

Амлодипін.

Амлодипін, що входить до складу препарату, 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'язаною з прийомом амлодипіну, проте статистично значущих відмінностей частоти фактів посилення серцевої недостатності в порівнянні з групою плацебо не спостерігалось.

Для порівняння терапій нових лікарських засобів 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 першої лінії і тіазидний діуретик хлорталідон в дозі 12,5-25 мг/добу при гіпертонії від легкого до середнього ступеня.

Всього 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією 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, наприклад перенесені раніше інфаркт міокарда чи інсульт (більше 6 місяців перед відбором) або наявність інших ССЗ атеросклеротичної природи (всього 51,5%), 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: ОР 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%, ОР 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] $p = 0,20$).

Гідрохлоротіазид.

Гідрохлоротіазид – це діуретичний засіб тіазидового ряду. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків повністю не вивчений. Тіазиди впливають на реабсорбцію електролітів у ниркових каналцях, тим самим посилюючи екскрецію натрію та хлориду (приблизно на однаковому рівні). Діючи як діуретик, гідрохлоротіазид зменшує об'єм плазми крові, внаслідок чого підвищується активність реніну в плазмі крові та секреція альдостерону, збільшуються втрати калію та бікарбонату із сечею та знижується їхня концентрація в сироватці. Оскільки зв'язок між рівнем реніну та секрецією альдостерону опосередковується ангіотензином II, на тлі застосування гідрохлоротіазиду в комбінації з блокатором рецепторів ангіотензину II втрати калію із сечею під дією тіазидних діуретиків можуть знижуватися. При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез настає приблизно через 2 години після прийому, максимальний ефект досягається приблизно через 4 години, а дія зберігається впродовж 6–12 годин.

За даними епідеміологічних досліджень, тривале застосування гідрохлоротіазиду як засобу монотерапії сприяє зниженню ризику серцево-судинних ускладнень та смерті від них.

Клінічна ефективність та безпека

У 12-тижневому подвійно сліпому рандомізованому дослідженні паралельних груп за участю 2492 пацієнтів (67% пацієнти європеоїдної раси) було показано, що лікування препаратом Севікар НСТ 40 мг/10 мг/25 мг призводить до більш значного зниження діастолічного та систолічного артеріального тиску, ніж лікування однією з таких подвійних комбінацій: олмесартану медоксоміл 40 мг плюс амлодипін по 10 мг, олмесартану медоксоміл 40 мг плюс гідрохлоротіазид 25 мг та амлодипін 10 мг плюс гідрохлоротіазид 25 мг.

Додатковий ефект зниження артеріального тиску внаслідок використання препарату Севікар НСТ 40 мг/10 мг/25 мг у порівнянні з аналогічними подвійними комбінаціями становив для діастолічного тиску у положенні пацієнта сидячи від -3,8 до -6,7 мм рт.ст. та для систолічного тиску у положенні пацієнта сидячи від -7,1 до -9,6 мм рт.ст., і відбувся в межах перших 2 тижнів.

Частка пацієнтів, які досягали рівня артеріального тиску ($< 140/90$ мм рт.ст. для недіабетичних пацієнтів та $< 130/80$ мм рт.ст. для хворих на цукровий діабет) на 12 тижні коливалася від 34,9% до 46,6% у групах подвійного комбінованого лікування у порівнянні з 64,3% у групі Севікару НСТ 40 мг/10 мг/ 25 мг.

Під час другого подвійно сліпого рандомізованого, паралельного дослідження за участю 2690 пацієнтів (99,9% пацієнти європеоїдної раси) лікування препаратом Севікар НСТ (20 мг/5 мг/12,5 мг, 40 мг/5 мг/12,5 мг, 40 мг/5 мг/25 мг, 40 мг/10 мг/12,5 мг, 40 мг/10 мг/25 мг) показало істотне зниження діастолічного та систолічного

артеріального тиску у порівнянні з такими подвійними комбінаціями: олмесартану медоксоміл 20 мг плюс амлодипін 5 мг, олмесартану медоксоміл 40 мг плюс амлодипін 5 мг та олмесартану медоксоміл 40 мг плюс 10 мг амлодипін – після 10 тижнів лікування.

Додатковий ефект зниження артеріального тиску внаслідок застосування препарату Севікар НСТ порівняно з відповідними подвійними комбінаціями становив для діастолічного тиску у положенні пацієнта сидячи від -1,3 до -1,9 мм рт.ст. та для систолічного тиску у положенні пацієнта сидячи від -2,7 до -4,9 мм рт.ст.

Частка пацієнтів, які досягали рівня артеріального тиску (<140/90 мм рт.ст. для недіабетичних пацієнтів та <130/80 мм рт.ст. для хворих на цукровий діабет) на 10 тижні варіювалися від 42,7% до 49,6% у групах комбінованого лікування у порівнянні з 52,4% до 58,8% у групі Севікару НСТ.

У рандомізованому подвійно сліпому дослідженні за участю 808 пацієнтів (99,9% пацієнти європеїдної раси) з недостатньо контрольованим артеріальним тиском після 8-тижневої терапії подвійною комбінацією олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну 10 мг лікування препаратом Севікар НСТ показало значне додаткове зниження тиску у положенні сидячи (-1,8/-1,0 мм.рт.ст.) при лікуванні препаратом Севікар НСТ 40 мг/10 мг/12,5 мг та статистично значне зниження тиску у положенні сидячи, (-3,6/-2,8 мм.рт.ст.) при лікуванні препаратом Севікар НСТ 40 мг/10 мг/25 мг у порівнянні з подвійною комбінацією олмесартану медоксомілу 40 мг та амлодипіну 10 мг.

Лікування препаратом Севікар НСТ 40 мг/10 мг/ 25 мг у потрібній комбінованій терапії дало статистично значуще більший відсоток пацієнтів, які досягли рівня артеріального тиску, у порівнянні з подвійною комбінованою терапією олмесартану медоксомілом 40 мг та амлодипіном 10 мг (41,3% проти 24,2%); лікування препаратом Севікар НСТ 40 мг/ 10 мг/ 12,5 мг у потрібній комбінованій терапії дало чисельно більший відсоток пацієнтів, які досягли рівня артеріального тиску, у порівнянні з подвійною комбінованою терапією олмесартану медоксомілом 40 мг та амлодипіном 10 мг (29,5% проти 24,2 %) у пацієнтів, які недостатньо контролюються за допомогою подвійної комбінованої терапії.

Антигіпертензивний ефект препарату Севікар НСТ був аналогічним незалежно від віку та статі пацієнта і був подібним у пацієнтів із цукровим діабетом та без нього.

Інша інформація

Спільне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone in combination with 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 цереброваскулярними захворюваннями 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. 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 підвищився 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. Таким чином, 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) являло собою дослідження, проведене з метою виявлення позитивного ефекту від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома захворюваннями. Дане дослідження було припинено раніше у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань і виникнення інсульту були частішими в групі, що приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо, та повідомлення про небажані явища і серйозні небажані явища (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) були частішими в групі, яка приймала аліскірен, ніж у групі, яка приймала плацебо.

Фармакокінетика.

Одночасне введення олмесартану медоксомілу, амлодипіну та гідрохлоротіазиду не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику будь-якого з компонентів у здорових добровольців.

Після перорального застосування Севікару НСТ у здорових дорослих добровольців максимальна концентрація олмесартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду в плазмі становить приблизно 1,5–3 години, 6–8 годин і 1,5–2 години відповідно. Швидкість і ступінь всмоктування олмесартану медоксомілу, амлодипіну та гідрохлоротіазиду такі ж, які при застосуванні подвійної фіксованої комбінації олмесартану медоксомілу та амлодипіну разом з однокомпонентною таблеткою гідрохлоротіазиду або при застосуванні подвійної фіксованої комбінації олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду разом з однокомпонентною таблеткою амлодипіну з такими ж дозами. Прийом їжі не впливає на біодоступність препарату.

Олмесартану медоксоміл.

Всмоктування та розподіл.

Олмесартану медоксоміл – це проліки. Він швидко перетворюється на 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 формі таблеток становила 25,6 %.

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

Їжа виявляє мінімальний вплив на біодоступність олмесартану, тому олмесартану медоксоміл можна застосовувати незалежно від вживання їжі. Клінічно значущих відмінностей у

фармакокінетиці олмесартану в осіб різної статі не виявлено.

Олмесартан активно зв'язується з білками крові (99,7 %), однак ризик клінічно значущих взаємодій 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 перорального застосування ¹⁴C-міченого олмесартану медоксомілу 10–16% радіоактивності виводилось із сечею (здебільшого протягом 24 годин після застосування), залишок відновленої радіоактивності виводився з фекаліями. На основі системної доступності (25,6%) можна розрахувати, що нирками виводиться приблизно 40 % олмесартану, а гепатобіліарною системою – 60 %. Вся відновлена радіоактивність була віднесена до олмесартану. 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 незалежно від дози препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

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, спостерігалось, 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.

Всмоктування та розподіл.

Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін добре всмоктується, пікові рівні в крові досягаються через 6–12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність оцінюється в межах 64–80%. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* показали, що близько 97,5% циркулюючого амлодипіну зв'язується з білками плазми.

Всмоктування амлодипіну не залежить від супутнього вживання їжі.

Метаболізм та виведення

Кінцевий період напіввиведення з плазми становить приблизно 35–50 годин та відповідає одній добовій дозі.

Амлодипін швидко метаболізується печінкою до неактивних метаболітів, 10% вихідної сполуки та 60% метаболітів виводяться з сечею.

Гідрохлоротіазид.

Всмоктування та розподіл.

Після перорального застосування олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду в комбінації середній час досягнення максимальної концентрації гідрохлоротіазиду становить 1,5–2 години. Гідрохлоротіазид – це 68% білка, зв'язаного в плазмі, а його уявний об'єм розподілу становить 0,83–1,14 л/кг.

Метаболізм та виведення

Гідрохлоротіазид в організмі людини не метаболізується та майже повністю виводиться в незміненому стані із сечею. Після застосування внутрішньо приблизно 60 % дози виводиться в незміненому стані впродовж 48 годин. Нирковий кліренс становить приблизно 250–300 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення – близько 10–15 годин.

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Доведено, що при артеріальній гіпертензії AUC олмесартану у стадії рівноваги у пацієнтів літнього віку (65–75 років) та старечого віку (віком від 75 років) збільшується приблизно на 35 % та на 44 % відповідно порівняно з пацієнтами молодшого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Частково це можна пояснити середнім зниженням функції нирок, залежним від віку в даній групі пацієнтів. Однак для пацієнтів літнього віку рекомендується той самий режим дозування, що й для інших пацієнтів, але при цьому слід 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»).

Обмежені дані дають змогу припустити, що системний кліренс гідрохлоротіазиду знижується у здорових та гіпертонічних літніх людей порівняно з молодими здоровими добровольцями.

Діти.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання представити результати досліджень з препаратом Севікар НСТ у всіх підгрупах педіатричного населення з есенціальною гіпертензією.

Порушення функції нирок.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок легкого, середнього та важкого ступеня AUC олмесартану в стаціонарному стані була відповідно на 62 %, 82 % та 179 % вищою, ніж у здорових добровольців. Період напіввиведення гідрохлоротіазиду у пацієнтів з порушеннями функції нирок збільшений.

Фармакокінетика олмесартану медоксомілу у пацієнтів, які проходять гемодіаліз, не вивчена.

Амлодипін значною мірою метаболізується до неактивних метаболітів. 10 % препарату 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 діалізу.

Період напіввиведення гідрохлоротіазиду збільшується у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Порушення функції печінки.

Після одноразового перорального застосування значення AUC олмесартану були відповідно на 6 % та на 65% вищими у хворих із порушеннями функції печінки легкого або помірного ступеня 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.

Після повторного застосування середня AUC олмесартану у хворих з порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості була на 65 % вищою, ніж у здорових добровольців. Середні значення C_{max} олмесартану у хворих з порушенням функції печінки та здорових добровольців були подібні (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Клінічні дані щодо застосування амлодипіну пацієнтам з порушенням функції печінки дуже обмежені. У хворих з порушенням функції печінки спостерігається зниження кліренсу амлодипіну та подовження періоду напіввиведення, що призводить до збільшення AUC приблизно на 40-60 % (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність суттєво не впливає на фармакокінетику гідрохлоротіазиду.

Доклінічні дані з безпеки.

Повторне дослідження токсичності доз на щурах показало, що комбіноване введення олмесартану медоксомілу, амлодипіну та гідрохлоротіазиду не посилює ніяких раніше зареєстрованих та існуючих токсичних явищ окремих компонентів, а також не викликає будь-якої нової токсичності. Також не спостерігалось жодних токсикологічних синергічних ефектів.

Жодних додаткових досліджень щодо мутагенності, канцерогенності та токсичності відносно репродуктивної активності для препарату Севікар НСТ не проводилося з огляду на зрозумілий профіль безпеки окремих активних елементів.

Олмесартану медоксоміл

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 ушкодження ниркового епітелію, потовщення базальної мембрани, розширення каналців). Ці побічні дії, викликані фармакологічною дією олмесартану медоксомілу, спостерігалися також у доклінічних дослідженнях з іншими антагоністами рецептора AT_1 та інгібіторами АПФ і можуть бути зменшені шляхом додавання натрію хлориду всередину.

Подібно до інших антагоністів рецептора AT_1 , олмесартану медоксоміл збільшує частоту хромосомних розривів у культурі клітин *in vitro*. Відповідний ефект не спостерігався у декількох дослідженнях *in vivo*, де олмесартану медоксоміл застосовували в дуже високих дозах, аж до 2000 мг/кг, внутрішньо. У цілому дані всебічного дослідження на генотоксичність говорять про те, що генотоксична дія олмесартану при клінічному застосуванні малоімовірна.

Не було виявлено канцерогенного впливу олмесартану медоксомілу у щурів та трансгенних мишей.

У дослідженнях репродуктивної токсичності у щурів олмесартану медоксоміл не впливав на фертильність і не чинив тератогенної дії. Як у разі застосування інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, після експозиції олмесартану медоксомілу виживання потомства було знижено, а у самок, які отримували препарат на пізніх термінах вагітності і під час лактації, відзначалася дилатація ниркових мисок. Не було виявлено фетотоксичного впливу у кролів.

Амлодипін

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 (що у 8 разів (маса тіла пацієнта дорівнює 50 кг) перевищує максимально рекомендовану дозу для людини, що становить 10 мг в перерахунку на mg/m^2), 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/кг, 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 добових дозувань 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 mg/m^2 , а для щурів – в два рази вище максимальної рекомендованої дози) була близька до максимальної переносимої

доза для мишей, але не для щурів.

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

Гідрохлоротіазид

Немеланомний рак шкіри

За доступними даними епідеміологічних досліджень, існує кумулятивний дозозалежний взаємозв'язок між застосуванням гідрохлоротіазиду та розвитком немеланомного раку шкіри. Зафіксовано 71 533 випадки базальноклітинного раку шкіри та 8 629 випадків плоскоклітинного раку шкіри у дослідженні за участю 1 430 833 та 172 462 осіб відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду ($\geq 50\,000$ мг кумулятивно) було пов'язано зі скоригованим коефіцієнтом ризику 1,29 (95 % ДІ: 1,23–1,35) для базальноклітинного раку шкіри та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) для плоскоклітинного раку шкіри. Спостерігався чіткий вплив кумулятивної дози як при базальноклітинному раку шкіри, так і при плоскоклітинному раку шкіри. Інше дослідження показало можливий зв'язок між виникненням раку губ (плоскоклітинний рак шкіри) та експозицією гідрохлоротіазиду: 633 випадки раку губ у дослідженні за участю 63 067 осіб, з використанням стратегії вибірки ризику. Вплив кумулятивної дози було продемонстровано зі скоригованим коефіцієнтом ризику 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), з підвищенням даного коефіцієнта до 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високої дози ($\sim 25\,000$ мг) та до 7,7 (5,7–10,5) при використанні найбільшої кумулятивної дози ($\sim 100\,000$ мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії.

Додаткова терапія.

Препарат Севікар НСТ призначають дорослим пацієнтам, артеріальний тиск яких недостатньо контролюється застосуванням комбінації олмесартану медоксомілу та амлодипіну як двокомпонентного лікарського засобу.

Замісна терапія.

Препарат Севікар НСТ призначають як альтернативну терапію дорослим пацієнтам, у яких артеріальний тиск нормально контролюється застосуванням комбінації олмесартану медоксомілу, амлодипіну і гідрохлоротіазиду як двокомпонентних лікарських засобів (олмесартану медоксоміл і амлодипін або олмесартану медоксоміл і гідрохлоротіазид) та однокомпонентних лікарських засобів (гідрохлоротіазид або амлодипін).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активних речовин, до похідних дигідропіридину або до сульфаніламідних речовин (оскільки гідрохлоротіазид є сульфаніламідним препаратом) або до

будь-якої з допоміжних речовин.

- Тяжкі порушення функції нирок (див. розділ «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).
- Стійка гіпокаліємія, гіперкальціємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурикемія.
- Тяжкі порушення функції печінки, холестази та обструктивні захворювання жовчних проток.
- II та III триместр вагітності (див. розділ «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Сумісне застосування препарату Севікар НСТ і препаратів, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ <60 мл /хв /1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Через вміст у препараті амлодипіну як діючої речовини Севікар НСТ протипоказаний пацієнтам з:

- шоком (у тому числі кардіогенним шоком);
- тяжкою гіпотензією;
- порушенням відтоку крові із лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня);
- гемодинамічно нестабільною серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування не рекомендується

Препарати літію

При одночасному застосуванні препаратів літію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та іноді з блокаторами рецепторів ангіотензину II спостерігалось оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та його токсичної дії. Крім того, за наявності тіазидів нирковий кліренс літію знижується, тому ризик його токсичної дії на тлі застосування гідрохлоротіазиду може збільшуватися. У зв'язку з цим застосування препарату Севікар НСТ у поєднанні з літієм не рекомендується. У пацієнтів, яким ці препарати необхідно призначати одночасно, під час лікування рекомендується ретельно контролювати концентрацію літію в сироватці.

Спільне застосування з нижчезазначеними лікарськими засобами вимагає обережності

Баклофен

Можливе посилення антигіпертензивного ефекту.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НПЗЗ)

НПЗЗ (наприклад, ацетилсаліцилова кислота (> 3 г/добу), інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗЗ) можуть послабляти антигіпертензивну дію тіазидних

діуретиків та блокаторів рецепторів ангіотензину II. У деяких пацієнтів з порушенням функції нирок (наприклад, зневоднені пацієнти або особи літнього віку з порушенням функції нирок) одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та інгібіторів циклооксигенази може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай є оборотною. Тому комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні бути достатньо гідратовані. Необхідно контролювати функцію нирок після початку спільної терапії та періодично під час курсу лікування.

Слід брати до уваги при одночасному застосуванні

Аміфостин

Може посилюватися антигіпертензивна дія.

Інші гіпотензивні засоби.

Антигіпертензивний ефект препарату Севікар НСТ може посилюватися у разі його застосування одночасно з іншими препаратами, які знижують артеріальний тиск.

Етиловий спирт, барбітурати, наркотичні аналгетики та антидепресанти.

Можуть посилитися прояви ортостатичної гіпотензії.

Потенційно можливі взаємодії з олмесартану медоксомілом.

Одночасне застосування не рекомендується

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен.

Дані клінічних досліджень показали, що подвійна блокада системи ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS) за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більш високою частотою несприятливих наслідків, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), у порівнянні з використанням одного RAAS-діючого засобу.

Лікарські засоби, що впливають на концентрацію калію в крові

Одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків, калієвих добавок, замінників солі, що містять калій, або інших лікарських засобів, які можуть підвищувати рівень калію в сироватці крові (наприклад, гепарин, інгібітори АПФ), може призвести до збільшення вмісту калію в крові (див. розділ «Особливості застосування»). Рекомендується стежити за рівнем калію у сироватці крові, якщо лікарські засоби, які впливають на рівень калію, призначають в комбінації з препаратом Севікар НСТ.

Додаткова інформація

Лікарський засіб колесевелам, що зв'язує жовчні кислоти.

Спільне застосування колесевеламу гідрохлориду, що зв'язує жовчні кислоти, зменшує системну експозицію 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 «Фармакологічні властивості»).

Після лікування антацидом (алюміній гідроксид, магній гідроксид) спостерігалось помірне зниження біодоступності олмесартану.

Олмесартану медоксоміл не має суттєвого впливу на фармакокінетику або фармакодинаміку варфарину або на фармакокінетику дигоксину.

Одночасне застосування олмесартану медоксомілу та правастатину не має клінічно значимого впливу на фармакокінетику будь-якого з компонентів у здорових добровольців.

У дослідженнях *in vitro* клінічно значущого **пригнічення олмесартаном активності ізоферментів 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 у людини виявлено не було; відносно ізоферментів цитохрому P450 у тварин олмесартан або чинив незначну індукуючу дію, або не чинив жодної. Таким чином, клінічно значущих взаємодій між олмесартаном та лікарськими засобами, які метаболізуються за участю зазначених ізоферментів цитохрому P450, не очікується.**

Потенційно можливі взаємодії з амлодипіном

Одночасне застосування препаратів, що вимагає обережності

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) можуть призвести до значного збільшення експозиції амлодипіну. Клінічний прояв цих фармакокінетичних варіацій може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Таким чином, можуть бути потрібні клінічний моніторинг та коригування дози.

Індуктори CYP3A4

Одночасний прийом з індукторами CYP3A4 може знижувати концентрацію амлодипіну в плазмі. Тому під час та після одночасного застосування амлодипіну з індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, звіробій звичайний) необхідний ретельний нагляд за пацієнтом та корекція дози.

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

Дантролен (інфузія)

Під час досліджень на лабораторних тваринах після прийому верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену спостерігалися фібриляція шлуночків і серцево-судинна недостатність з летальним наслідком у зв'язку з розвитком гіперкаліємії. У зв'язку з ризиком розвитку гіперкаліємії у пацієнтів, схильних до виникнення злоякісної гіпертермії, а також на тлі терапії

злаякісної гіпертермії рекомендується уникати одночасного прийому блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

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 (10 мг) і симвастатину (80 мг) призводить до збільшення експозиції симвастатину на 77% порівняно з прийомом тільки 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 та у разі необхідності – корекція дозування.

Циклоспорин

У проспективному дослідженні у пацієнтів з трансплантованою ниркою спостерігалось в середньому на 40% підвищення рівня циклоспорину при застосуванні одночасно з амлодипіном. Одночасне застосування препарату Севікар НСТ та циклоспорину підвищує системну дію останнього. Під час такого лікування необхідно забезпечувати контроль рівня циклоспорину та у разі необхідності – корекцію його дози.

Потенційно можливі взаємодії з гідрохлоротіазидом.

Одночасне застосування не рекомендується

Лікарські засоби, що впливають на концентрацію калію в крові.

Гіпокаліємічна дія гідрохлоротіазиду може посилюватися при його одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами, що спричиняють втрату калію та гіпокаліємію (наприклад з калійуретичними діуретиками, проносними засобами, кортикостероїдами, АКТГ, амфотерицином, карбеноксолоном, пеніциліном G натрію та похідними саліцилової кислоти). Тому застосовувати гідрохлоротіазид одночасно з цими препаратами не рекомендується.

Одночасне застосування, що вимагає особливої уваги

Солі кальцію.

За рахунок уповільнення екскреції кальцію тіазидні діуретики можуть збільшувати його концентрацію в сироватці крові. Якщо необхідно застосовувати препарати кальцію, рівень його концентрації в сироватці потрібно контролювати, а відповідну дозу кальцію – коригувати.

Холестирамінові та холестиполові смоли.

В присутності аніонообмінних смол погіршується всмоктування гідрохлоротіазиду з травного тракту.

Серцеві глікозиди.

Застосування серцевих глікозидів призводить до того, що гіпокаліємія та гіпомагніємія, які спричинюються тіазидами, збільшують ризик аритмій.

Препарати, що спричиняють зміни рівня калію в сироватці крові

Гіпокаліємія є сприятливим фактором для розвитку шлуночкової тахікардії типу «пірует» (шлуночкової тахікардії). Періодичний контроль калію в сироватці крові та ЕКГ рекомендується проводити, коли препарат Севікар НСТ застосовують з лікарськими засобами, що спричиняють порушення рівня калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди та антиаритмічні засоби), та лікарськими засобами, що спричиняють розвиток шлуночкової тахікардії типу «пірует» (torsades de pointes) (включаючи деякі антиаритмічні засоби):

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотики (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамазин, сульпірид, султоприд, амисульпід, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші лікарські засоби (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин IV, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінхамін IV).

Недеполяризуючі релаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин).

Гідрохлоротіазид може посилювати ефективність недеполяризуючих релаксантів скелетних м'язів.

Антихолінергічні засоби (наприклад атропін та біпериден).

Знижуючи моторику шлунково-кишкового тракту та швидкість спорожнення шлунка, антихолінергічні засоби можуть збільшувати біодоступність тіазидних діуретиків.

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні препарати та інсулін).

Терапія тіазидом може впливати на толерантність до глюкози. Може бути необхідна корекція дози цукрознижувальних засобів (див. розділ «Особливості застосування»).

Метформін.

Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик розвитку лактоацидозу, спричиненого функціональною нирковою недостатністю, яка іноді виникає внаслідок застосування гідрохлоротіазиду.

Бета-блокатори та діазоксид.

Гіперглікемічна дія бета-адреноблокаторів та діазоксиду може посилюватися під впливом тіазидів.

Пресорні аміни (наприклад норадреналін).

Ефективність пресорних амінів може знижуватися.

Лікарські засоби, які застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол).

Оскільки гідрохлоротіазид іноді викликає збільшення концентрації сечової кислоти в сироватці, може бути необхідна корекція дози урикозуричних препаратів для лікування подагри. Крім того, іноді необхідно збільшити дозу пробенециду або сульфінпіразону. У разі застосування алопуринолу одночасно з тіазидом частота алергічних реакцій на алопуринол може збільшуватися.

Амантадин.

Тіазиди можуть збільшувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.

Цитостатики (наприклад циклофосфамід, метотрексат).

Тіазиди можуть знижувати виведення нирками протипухлинних препаратів та посилювати їхню пригнічувальну дію на кістковий мозок.

Саліцилати.

У разі прийому саліцилатів у високих дозах гідрохлоротіазид може посилювати їхню токсичну дію на центральну нервову систему.

Метилдопа.

У публікаціях описано окремі випадки гемолітичної анемії в результаті застосування гідрохлоротіазиду в комбінації з метилдопою.

Циклоспорин.

Одночасне застосування тіазидів з циклоспорином може збільшувати ризик гіперурикемії та ускладнень, аналогічних подагрі.

Тетрациклін.

Застосування тіазидів одночасно з тетрацикліном збільшує ризик уремії, що спричинюється тетрацикліном. Доксидикліну цей ефект, ймовірно, не стосується.

Особливості застосування.

Пацієнти з гіповолемією або дефіцитом натрію.

У пацієнтів зі зниженим об'ємом циркулюючої крові та (або) низьким рівнем натрію,

обумовленими інтенсивною терапією діуретиками, низькосольовою дієтою, діареєю або блюванням, може виникати клінічно виражена артеріальна гіпотензія, особливо після першого прийому препарату. До початку застосування препарату Севікар НСТ зазначені вище явища слід усунути.

Інші явища, що супроводжуються стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Пацієнти, у яких судинний тонус та функція нирок значною мірою залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, у разі тяжкої застійної серцевої недостатності або патології нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), можуть реагувати на інші препарати, що впливають на цю систему, появою гострої артеріальної гіпотензії, азотемії, олігурії або в окремих випадках гострої ниркової недостатності.

Реноваскулярна гіпертензія.

Застосування препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки пов'язано з підвищеним ризиком розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності.

Порушення функції нирок та трансплантація нирки.

При застосуванні препарату Севікар НСТ пацієнтам із порушенням функції нирок рекомендується періодичний контроль рівня калію та креатиніну в сироватці крові. Застосування препарату Севікар НСТ не рекомендовано пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Фармакологічні властивості»).

У пацієнтів з порушеннями функції нирок може розвинутиися азотемія, спричинена діуретиком.

Якщо наявні ознаки загострення порушення функції нирок, необхідно переглянути терапію та розглянути можливість припинення застосування діуретиків.

Досвід застосування препарату Севікар НСТ пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки або з термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 12 мл/хв), відсутній.

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

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, 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 фоні одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

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

Пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ

та блокатори рецепторів ангіотензину II.

Порушення функції печінки.

У пацієнтів із порушеннями функції печінки збільшується рівень олмесартану медоксомілу та амлодипіну (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Крім того, у пацієнтів з порушеннями функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки незначні порушення водно-електролітного балансу на тлі терапії тіазидами можуть спричинити печінкову кому. З цієї причини пацієнтам з порушеннями функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості препарат слід застосовувати з обережністю. Для хворих з помірним порушенням функції печінки доза олмесартану медоксомілу не повинна перевищувати 20 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час лікування пацієнтів зі порушеннями функцій печінки застосування амлодипіну слід починати із найнижчої дози та приділяти особливу увагу як на початку лікування, так і під час підвищення дози.

Застосування препарату Севікар НСТ пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, холестазом чи непрохідністю жовчних проток протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Стеноз устя аорти та мітральний стеноз, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія.

Як і у разі застосування інших вазодилататорів, олмесартану медоксоміл з обережністю призначають при стенозі устя аорти або мітральному стенозі, а також при обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії.

Первинний альдостеронізм.

Пацієнти з первинним альдостеронізмом зазвичай не реагують на антигіпертензивні засоби, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему. Тому лікарський засіб Севікар НСТ таким пацієнтам не рекомендований.

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Препарати групи тіазидів можуть спричинювати порушення толерантності до глюкози. Пацієнтам з цукровим діабетом потрібно коригувати дозу інсуліну або пероральних цукрознижувальних засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Застосування тіазидів може сприяти розвитку прихованого цукрового діабету.

На тлі прийому тіазидних діуретиків можуть виникати такі побічні реакції, як підвищення рівня холестерину та тригліцеридів. У ряді випадків застосування тіазидів може сприяти розвитку гіперурикемії або подагри.

Електролітні порушення.

Як і у разі застосування будь-яких діуретиків, при застосуванні гідрохлоротіазиду слід з певним інтервалом контролювати сироваткові концентрації електролітів. Препарати групи тіазидів, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричиняти порушення водно-електролітного балансу (у тому числі гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Ознаками порушень водно-електролітного балансу є: сухість у роті, спрага, слабкість, тривалий

сон, сонливість, занепокоєння, м'язовий біль або судоми, м'язова стомлюваність, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та порушення з боку травного тракту, зокрема нудота та блювання (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик розвитку гіпокаліємії найбільш високий при цирозі печінки, різкому збільшенні діурезу, недостатньому прийомі електролітів внутрішньо, а також при застосуванні кортикостероїдів та АКТГ як супутніх препаратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). З іншого боку, внаслідок блокади рецепторів ангіотензину II (AT₁) олмесартану медоксомілом, що входить до складу препарату Севікар НСТ, можлива гіперкаліємія, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або із серцевою недостатністю, а також у пацієнтів із цукровим діабетом. Пацієнтам цієї групи концентрацію калію в сироватці крові слід контролювати належним чином. Препарат Севікар НСТ слід з обережністю застосовувати одночасно з препаратами калію, калійзберігаючими діуретиками, калієвмісними замінниками харчової солі та іншими препаратами, які можуть підвищувати концентрацію калію в крові (наприклад, гепарин). Даних про те, що олмесартану медоксоміл може послаблювати або запобігати гіпонатріємії, що спричинюється діуретиками, немає. Дефіцит хлоридів, як правило, характеризується низьким ступенем тяжкості і не вимагає спеціального лікування. Тіазиди можуть знижувати виведення кальцію із сечею та спричиняти легке та скороминуще підвищення його концентрації в сироватці крові за відсутності будь-яких порушень метаболізму кальцію. Гіперкальціємія може свідчити про прихований паратиреотоксикоз. Перед дослідженням функції парашитовидних залоз тіазиди потрібно відмінити. Тіазиди посилюють виведення із сечею магнію, що може призводити до гіпомагніємії. У пацієнтів з набряками може в жарку погоду виникати гіпонатріємія розбавлення.

Гіпонатріємія та синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ)

СНАДГ та подальша гіпонатріємія спостерігалися у деяких пацієнтів, які застосовували квінаприл (quinapril) та інші інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Рекомендується регулярний контроль рівня натрію в сироватці крові у пацієнтів літнього віку та інших пацієнтів із ризиком гіпонатріємії.

Препарати літію.

Як і інші лікарські засоби, що містять блокатори рецепторів ангіотензину II у комбінації з тіазидом, препарат Севікар НСТ не рекомендується застосовувати одночасно з препаратами літію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Серцева недостатність.

Через пригнічення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи можлива зміна функції нирок у схильних до цього пацієнтів.

У пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю, у яких можлива залежність функції нирок від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, лікування інгібіторами АПФ та антагоністами рецепторів ангіотензину може супроводжуватися олігурією та/або прогресуючою азотемією і (рідко) гострою нирковою недостатністю з можливим летальним наслідком.

Лікування пацієнтів із серцевою недостатністю потребує особливої уваги. У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні амлодипіну у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (NYHA III і IV) кількість повідомлень про розвиток набряку легень у групі амлодипіну була більшою в порівнянні з групою плацебо (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід з обережністю

застосовувати пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки ці препарати можуть підвищувати ризик виникнення ускладнень 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 розвинулася через кілька місяців або років після початку лікування у пацієнтів, які приймали олмесартан; причиною її виникнення є, імовірно, місцева відстрочена реакція гіперчутливості. Результати біопсії слизової кишечника у таких пацієнтів часто демонстрували атрофію кишкових ворсинок. Якщо дані симптоми виникнуть у пацієнта під час лікування олмесартаном і якщо можна виключити іншу ймовірну етіологію, терапію олмесартаном слід негайно відмінити та не слід відновлювати. Якщо діарея не зникне впродовж одного тижня після закінчення прийому лікарського засобу, слід звернутися до спеціаліста (наприклад до гастроентеролога).

Гостра міопія та вторинна закритокутова глаукома

Гідрохлоротіазид є сульфонамідом та може викликати реакції ідіосинкразії, що призводять до хоріоїдального випіту з дефектом поля зору, гострої перехідної міопії та гострого нападу закритокутової глаукоми. Симптоми включають гострий розвиток короткозорості або появи болю в очах та, як правило, виникають протягом проміжку часу від декількох годин до декількох тижнів після початку лікування. Нелікований напад гострої закритокутової глаукоми може призвести до стійкої втрати зору. У першу чергу слід якнайшвидше відмінити гідрохлоротіазид. Якщо внутрішньоочний тиск не піддається контролю, може виникнути необхідність прийняття рішення про негайне терапевтичне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку закритокутової глаукоми може бути наявність в анамнезі алергії на сульфонаміди або пеніцилін (див. розділ «Побічні реакції»).

Вагітність.

Антагоністи рецепторів ангіотензину II протипоказані під час вагітності. Якщо терапію антагоністами рецепторів ангіотензину II необхідно продовжити, а пацієнтка планує вагітність, необхідно застосовувати 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»).

Діти.

Препарат Севікар НСТ не призначають дітям та підліткам (віком до 18 років).

Пацієнти літнього віку.

Підвищувати дозу лікарського засобу хворим літнього віку потрібно з обережністю (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Фотосенсибілізація.

Повідомлялося про випадки фоточутливості під час застосування тіазидних діуретиків (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо така реакція проявляється під час терапії препаратом Севікар

НСТ, його застосування необхідно припинити. У разі повторного прийому діуретиків рекомендується уникати прямого сонячного та штучного УФ-випромінювання.

Немеланомний рак шкіри.

Результати двох фармакоепідеміологічних досліджень населення Данії показали підвищений ризик немеланомного раку шкіри та раку губи (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома), пов'язаний з сукупною дозою гідрохлоротіазиду (ГХТЗ). Фотосенсибілізація під час застосування ГХТЗ може стати причиною розвитку немеланомного раку шкіри.

Пацієнтів, які приймають ГХТЗ, слід повідомити про ризик немеланомного раку шкіри або раку губи та порекомендувати регулярно перевіряти шкіру щодо появи нових утворень або про будь-які підозрілі ураження шкіри. Пацієнтам слід порекомендувати обмежити вплив сонячних та ультрафіолетових променів, користуватися належним захистом під час перебування під дією сонячних або УФ-променів, щоб мінімізувати ризик раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід перевіряти, можливо, за допомогою гістологічного дослідження біопсійного матеріалу. Крім того, слід з обережністю призначати застосування препаратів, що містять ГХТЗ, пацієнтам з немеланомним раком шкіри в анамнезі (див. розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

Після прийому гідрохлоротіазиду були дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, легеневі погіршення стану і гіпотонію. Якщо є підозра на ГРДС, необхідно відмінити Севікар НТС та провести відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Інші запобіжні заходи.

Надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з генералізованим атеросклерозом, ішемічною хворобою серця або ішемічним ураженням головного мозку може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Ризик алергічних реакцій на гідрохлоротіазид вищий у пацієнтів з алергією або бронхіальною астмою в анамнезі, проте такі реакції можуть виникати і у пацієнтів без таких захворювань в анамнезі.

За даними наукової літератури, діуретики тіазидового ряду можуть викликати загострення або активацію системного червоного вовчака.

Як і у разі застосування інших антагоністів ангіотензину II, антигіпертензивна дія препарату Севікар НСТ у хворих негроїдної раси може бути дещо меншою, ніж у інших хворих, проте цей ефект не спостерігався в ході трьох досліджень, серед учасників яких були пацієнти негроїдної раси (30%) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Цей препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто є безнатрієвим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування препарату Севікар НСТ протипоказане протягом II та III триместрів вагітності (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»). Враховуючи вплив діючих речовин у комбінованому препараті Севікар НСТ на вагітність, застосування препарату Севікар НСТ не рекомендується протягом першого триместру вагітності (див. розділ «Особливості застосування»).

Олмесартану медоксоміл.

Застосування антагоністів рецептора ангіотензину II не рекомендується у I триместрі вагітності. Застосування антагоністів ангіотензину II протипоказане у II та III триместрах вагітності.

Епідеміологічні дані про ризик тератогенності, викликані експозицією інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності, не були вирішальними; однак невелике збільшення ризику не може бути виключено. Хоча немає епідеміологічної інформації про ризик застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики не можна виключити. Якщо необхідно продовжувати терапію антагоністами ангіотензинових рецепторів пацієнтам, які планують вагітність, потрібно перевести на альтернативні антигіпертензивні препарати, що мають встановлений профіль безпеки для використання під час вагітності. Коли вже діагностована вагітність, лікування антагоністами ангіотензину II необхідно негайно припинити і, якщо необхідно, розпочати альтернативну терапію.

У II та III 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).

Якщо вплив антагоністів рецепторів ангіотензину II розпочався з 2-го триместру вагітності, рекомендується ультразвукове дослідження функції нирок і черепа.

Слід уважно обстежити на гіпотонію немовлят, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Гідрохлоротіазид.

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо в I триместрі, обмежений. Результатів експериментальних досліджень на тваринах недостатньо. Гідрохлоротіазид проникає через плацентарний бар'єр. З огляду на механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування в II і III триместрах вагітності може викликати порушення фетоплацентарного кровотоку та шкідливо діяти на плід і новонародженого, викликаючи жовтяницю, електролітні порушення і тромбоцитопенію.

Гідрохлоротіазид не призначений для лікування водянки у вагітних, артеріальної гіпертензії вагітних або прееклампсії, оскільки він може викликати зменшення об'єму плазми і гіпоперфузію плаценти та при цьому не приносить належної користі для лікування захворювання.

Гідрохлоротіазид також не рекомендується застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії у вагітних, за винятком тих окремих випадків, коли не можна призначати інші препарати.

Амлодипін.

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

Період годування груддю.

Оскільки відсутня інформація щодо застосування препарату Севікар НСТ у період годування груддю, препарат Севікар НСТ не рекомендується призначати жінкам, які годують груддю. Рекомендується застосовувати інші альтернативні методи лікування з краще встановленим профілем безпеки під час годування груддю, особливо під час годування новонароджених або недоношених дітей.

Олмесартан проникає в молоко лактуючих щурів. Однак невідомо, чи проникає олмесартан у грудне молоко людини. Невідомо, чи проникає амлодипін у грудне молоко. Аналогічні блокатори кальцієвих каналів типу дигідропіридину секретуються в грудне молоко. Гідрохлоротіазид проникає у грудне молоко у невеликих кількостях. Застосування тіазидів у високих дозах, що викликають сильний діурез, можуть перешкоджати виробленню грудного молока. Якщо препарат Севікар НСТ застосовується під час годування груддю, його доза повинна бути максимально низькою.

Фертильність.

Повідомлялося 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 «Фармакологічні властивості»).

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

Не проводилося жодних досліджень впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Однак слід мати на увазі, що пацієнти, які проходять антигіпертензивну терапію можуть іноді мати запаморочення, головний біль, нудоту або втому, що може погіршити їхню реакцію. Рекомендується бути обережним, особливо на початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Таблетки препарату Севікар НСТ приймають 1 раз на добу незалежно від прийому їжі.

Таблетку слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад стаканом води). Таблетку не слід розжовувати. Препарат потрібно приймати кожного дня в один і той самий час.

Додаткова терапія

Препарат Севікар НСТ 20 мг/5 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при застосуванні олмесартану медоксомілу 20 мг і амлодипіну 5 мг як двокомпонентної комбінації.

Севікар НСТ 40 мг/10 мг/12,5 мг можна застосовувати пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо контролюється при застосуванні препарату Севікар НСТ 20 мг/5 мг/12,5.

Перед тим як перейти на трикомпонентну комбінацію, рекомендується поступове титрування дозування окремих компонентів. Якщо клінічно доречно, можна розглянути пряму заміну двокомпонентної комбінації на трикомпонентну комбінацію.

Замісна терапія

Пацієнти, які застосовують одночасно стабільні дози олмесартану медоксомілу, амлодипіну і гідрохлоротіазиду як двокомпонентний лікарський засіб (олмесартану медоксоміл і амлодипін або олмесартану медоксоміл і гідрохлоротіазид) і однокомпонентного лікарського засобу (гідрохлоротіазид або амлодипін), можуть перейти на Севікар НСТ, що містить ті ж дози компонентів.

Максимальна доза лікарського засобу Севікар НСТ становить 40 мг/10 мг/12,5 мг на добу.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Пацієнтам літнього віку рекомендується застосовувати препарат з обережністю, частіше контролюючи артеріальний тиск, особливо при прийомі максимальної дози Севікару НСТ 40 мг/10 мг/12,5 мг на добу.

Потрібно з обережністю підвищувати дозу пацієнтам літнього віку (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Інформація щодо застосування Севікару НСТ пацієнтам віком від 75 років дуже обмежена. Необхідна надзвичайна обережність, включаючи частіший моніторинг артеріального тиску.

Порушення функції нирок.

Максимальна доза для пацієнтів з легким та середнім порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв) становить 20 мг/5 мг/12,5 мг на добу через обмежений досвід прийому 40 мг олмесартану медоксомілу пацієнтам цієї групи.

Пацієнтам із помірними порушеннями функції нирок рекомендується контроль концентрації калію та креатиніну в сироватці.

Севікар НСТ пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) протипоказаний (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

«Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки.

Севікар НСТ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з легким порушенням функції печінки (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Для пацієнтів з помірними порушеннями функції печінки максимальна доза не повинна перевищувати 20 мг/5 мг/12,5 мг один раз на добу. Рекомендується ретельно контролювати артеріальний тиск та функцію нирок у пацієнтів з порушеннями функції печінки.

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 НСТ слід призначати з обережністю. Фармакокінетика амлодипіну у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня не вивчена. Прийом амлодипіну пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня слід починати з найнижчої дози і повільно її підвищувати.

Застосування препарату Севікар НСТ протипоказано пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки, холестазом або біліарною обструкцією (див. розділ «Протипоказання»).

Діти

Севікар НСТ не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (віком до 18 років) через недостатність даних про безпеку застосування та ефективність.

Передозування.

Симптоми.

Максимальна доза препарату Севікар НСТ становить 40 мг/10 мг/12,5 мг один раз на добу. Немає інформації про передозування Севікару НСТ у людей. Найбільш вірогідним ефектом передозування є гіпотензія.

Найбільш вірогідним ефектом передозування олмесартану медоксомілу є гіпотензія та тахікардія; брадикардія може бути виявлена, якщо відбувається парасимпатична (вагальна) стимуляція.

Передозування амлодипіну може призвести до надмірної периферичної вазодилатації з вираженою гіпотензією та, можливо, рефлексною тахікардією. Повідомлялося про виражену та потенційно тривалу системну гіпотензію, що включає в себе шок зі смертельним результатом.

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.

Передозування гідрохлоротіазидом пов'язане з порушенням електролітного балансу (гіпокаліємією, гіпохлоремією) та зневодненням внаслідок надмірного діурезу.

Найбільш поширеними симптомами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може призвести до спазму м'язів та/або вираженої серцевої аритмії, пов'язаної з одночасним прийомом глікозидів або деяких антиаритмічних лікарських засобів.

Лікування.

У разі передозування Севікару НСТ лікування симптоматичне та підтримуюче і залежить від часу, що пройшов після прийому, та тяжкості симптомів.

Якщо прийом відбувався недавно, може бути розглянуто промивання шлунка. У здорових добровольців, введення активованого вугілля одразу або до 2 годин після прийому амлодипіну істотно зменшує всмоктування амлодипіну.

Клінічно значуща гіпотензія, викликана передозуванням Севікару НСТ, вимагає активної підтримки серцево-судинної системи, зокрема ретельно контролювати функції серця та легенів, надання пацієнту горизонтального положення з припіднятими нижніми кінцівками та контролювати об'єм циркулюючої рідини та діурезу. Вазоконстриктор може бути корисним для відновлення судинного тону та артеріального тиску за умови, що немає протипоказань до його застосування. Внутрішньовенний глюконат кальцію може бути корисним при поверненні ефекту блокади кальцієвих каналів.

Сироваткові електроліти та креатинін слід часто контролювати. Якщо виникає гіпотензія, пацієнт повинен бути у лежачому положенні та отримувати замісну терапію сольовими розчинами.

Оскільки амлодипін сильно зв'язується з білками, діаліз не може бути корисним.

Ступінь виведення олмесартану та гідрохлоротіазиду за допомогою гемодіалізу не встановлено.

Побічні реакції.

Безпека препарату Севікар НСТ була досліджена у клінічних випробуваннях за участю 7826 пацієнтів, які застосовували олмесартану медоксоміл в комбінації з амлодипіном і гідрохлоротіазидом.

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 1 для Севікару НСТ, а також для його окремих компонентів олмесартану медоксомілу, амлодипіну і гідрохлоротіазиду на основі відомої характеристики безпеки окремих компонентів.

Під час лікування препаратом Севікар НСТ найчастіше повідомляється про такі побічні реакції, як: периферичний набряк, головний біль і запаморочення.

Для позначення частоти виникнення побічних реакцій використовувалася така класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$,

<1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Таблиця

1.

Опис побічних реакцій для препарату Севікар НСТ та його окремих компонентів

MedDRA Органи та системи	Побічна дія	Частота			
		Севікар НСТ	Олмесартан	Амлодипін	Гідрохлоротіазид
Інфекції та інвазії	Інфекції верхніх дихальних шляхів	Часто			
	Назофарингіт	Часто			
	Інфекції сечових шляхів	Часто	Часто		
	Сіалоаденіт				Рідко
Новоутворення злоякісні, доброякісні та неуточнені (а також кісти та поліпи)	Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)				Частота невідома
	Порушення з боку крові та лімфатичної системи				
	Лейкопенія			Дуже рідко	Рідко
	Тромбоцитопенія		Нечасто	Дуже рідко	Рідко
Порушення з боку імунної системи	Супресія кісткового мозку				Рідко
	Нейтропенія/агранулоцитоз				Рідко
	Гемолітична анемія				Рідко
	Апластична анемія				Рідко
Порушення харчування та обміну речовин	Анафілактична реакція		Нечасто		
	Гіперчутливість до препарату			Дуже рідко	
	Гіперкаліємія	Нечасто	Рідко		Часто
	Гіпокаліємія	Нечасто			Нечасто
Порушення з боку ендокринної системи	Анорексія				Часто
	Глюкозурія				Часто
	Гіперкальціємія				Часто
	Гіперглікемія			Дуже рідко	Часто
	Гіпомагніємія				Часто
	Гіпонатріємія				Часто
	Гіпохлоремія				Часто
	Гіпертригліцеридемія		Часто		Дуже часто
	Гіперхолестеринемія				Дуже часто
	Гіперурикемія		Часто		Дуже часто
	Гіпохлоремічний алкалоз				Дуже рідко
	Гіперамілаземія				Часто
	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНАДГ)				Частота невідома
	Порушення з боку психіки				
Порушення з боку психіки	Сплутання свідомості			Рідко	Часто
	Депресія			Нечасто	Рідко
	Апатія				Рідко
	Дратівливість			Нечасто	
	Збуджений стан				Рідко
	Зміна настрою (у тому числі тривога)			Нечасто	
	Порушення сну (у тому числі безсоння)			Нечасто	Рідко

<i>Неврологічні розлади</i>	Запаморочення	Часто	Часто	Часто	Часто
	Головний біль	Часто	Часто	Часто	Рідко
	Постуральне запаморочення	Нечасто			
	Втрата свідомості	Нечасто			
	Дисгевзія			Нечасто	
	Гіпертонус			Дуже рідко	
	Гіпестезія			Нечасто	
	Парестезія			Нечасто	Рідко
	Периферична нейропатія			Дуже рідко	
	Сонливість			Часто	
	Втрата свідомості			Нечасто	
	Судоми				Рідко
	Втрата апетиту				Нечасто
	Тремор			Нечасто	
	Екстрапірамідальні розлади			Частота невідома	
<i>Порушення з боку органів зору</i>	Порушення зору (у тому числі диплопія, розмитість зору)			Часто	Рідко
	Зниження слюзовиділення				Рідко
	Загострення міопії				Нечасто
	Ксантопсія				Рідко
	Гостра міопія, гостра закритокутова глаукома (див. розділ «Особливості застосування»)				Частота невідома
	Хоріоїдальний випіт				Частота невідома
<i>Порушення з боку органів слуху і рівноваги</i>	Запаморочення	Нечасто	Нечасто		Рідко
	Шум у вухах			Нечасто	
<i>Порушення з боку серцево-судинної системи</i>	Часте серцебиття	Часто		Часто	
	Тахікардія	Нечасто			
	Інфаркт міокарда			Дуже рідко	
	Аритмії (у тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія, миготлива аритмія)			Нечасто	Рідко
	Стенокардія		Нечасто	Нечасто	
				У тому числі загострення стенокардії	
<i>Порушення з боку судин</i>	Артеріальна гіпотензія	Часто	Рідко	Нечасто	
	Припливи	Нечасто		Часто	
	Ортостатична артеріальна гіпотензія				Нечасто
	Васкуліти (у тому числі некротизуючий васкуліт)			Дуже рідко	Рідко
	Тромбоз				Рідко
	Емболія				Рідко

Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель	Нечасто	Часто	Нечасто	
	Бронхіт		Часто		
	Диспное			Часто	Рідко
	Фарингіт		Часто		
	Риніт		Часто	Нечасто	
	Гостра інтерстиціальна пневмонія				Рідко
	Респіраторний дистрес				Нечасто
	Набряк легень				Рідко
	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)				Дуже рідко
Порушення з боку травної системи	Діарея	Часто	Часто		Часто
	Нудота	Часто	Часто	Часто	Часто
	Запор	Часто			Часто
	Сухість у роті	Нечасто		Нечасто	
	Біль у животі		Часто	Част	Част
	Порушення функції кишечника (у тому числі запор та діарея)			Часто	
	Метеоризм				Часто
	Розлади травлення		Часто	Часто	
	Гастрит			Дуже рідко	
	Подразнення шлунка				Часто
	Гастроентерит		Часто		
	Гіперплазія ясен			Дуже рідко	
	Паралітична непрохідність кишечника				Дуже рідко
	Панкреатит			Дуже рідко	Рідко
	Блювання		Нечасто	Нечасто	Часто
	Спру-подібна ентеропатія (див. розділ «Особливості застосування»)		Дуже рідко		
Порушення з боку печінки та жовчо-вивідних шляхів	Гепатит			Дуже рідко	
	Жовтяниця (холестатична жовтяниця)			Дуже рідко	Рідко
	Гострий холецистит				Рідко
	Аутоімунний гепатит*		Невідомо		

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція			Рідко	Нечасто	
	Ангіоневротичний набряк			Нечасто	Дуже рідко	
	Алергічний дерматит					
	Мультиформна еритема				Дуже рідко	
	Еритема					Нечасто
	Реакції типу шкірних проявів системного червоного вовчака					Рідко
	Екзантема			Нечасто	Нечасто	
	Ексфолюативний дерматит				Дуже рідко	
	Підвищене потовиділення				Нечасто	
	Фоточутливість				Дуже рідко	Нечасто
	Свербіж			Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Пурпура				Нечасто	Нечасто
	Набряк Квінке				Дуже рідко	
	Висип			Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Загострення шкірної форми системного червоного вовчака					Рідко
	Токсичний епідермальний некроліз				Частота невідома	Рідко
	Зміна кольору шкіри				Нечасто	
	Синдром				Дуже рідко	
	Стівенса–Джонсона					
	Кропив'янка			Нечасто	Нечасто	Нечасто
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Спазм м'язів	Часто		Рідко	Часто	
	Набряк суглобів	Часто				
	Слабкість у м'язах	Нечасто				Рідко
	Набряк гомілок				Часто	
	Артралгія				Нечасто	
	Артрит			Часто		
	Біль у спині			Часто	Нечасто	
	Парез					Рідко
	Міалгія			Нечасто	Нечасто	
	Біль у кістках			Часто		
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Полакіурія	Часто				
	Підвищена частота сечовипускання				Нечасто	
	Гостра ниркова недостатність			Рідко		
	Гематурія			Часто		
	Порушення сечовиділення				Нечасто	
	Ноктурія				Нечасто	
	Інтерстиціальний нефрит					Рідко
	Ниркова недостатність			Рідко		Рідко
Розлади з боку репродуктивної системи та грудних залоз	Порушення ерекції	Нечасто			Нечасто	Нечасто
	Гінекомастія				Нечасто	
Загальні порушення	Астенія	Часто		Нечасто	Часто	
	Периферичний набряк	Часто		Часто		
	Втома	Часто		Часто	Часто	
	Біль у грудях			Часто	Нечасто	
	Гарячка					Рідко
	Грипоподібні симптоми			Часто		
	Сонливість			Рідко		
	Тривожність			Нечасто	Нечасто	
	Набряк				Дуже часто	
	Біль			Часто	Нечасто	
	Набряк обличчя			Нечасто		

Лабораторні та інструментальні дані	Підвищення рівня креатиніну у крові	Часто	Рідко	Часто
	Підвищення рівня сечовини у крові	Часто	Часто	Часто
	Підвищення рівня сечової кислоти у крові	Часто		
	Зниження рівня калію у крові	Нечасто		
	Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази у крові	Нечасто		
	Підвищення активності аланінамінотрасферази	Нечасто		
	Підвищення активності аспартатамінотрасферази	Нечасто		
	Підвищення рівня печінкових ферментів		Часто	Дуже рідко (у більшості на тлі холестазу)
	Підвищення рівня креатинінфосфокінази у крові		Часто	
	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, що приймали амлодипін, повідомлялося про декілька випадків розвитку екстрапірамідального синдрому.

Немеланомний рак шкіри.

Результати фармакоепідеміологічних досліджень показали підвищений ризик немеланомного раку шкіри, пов'язаний з сукупною дозою гідрохлоротіазиду (ГХТЗ) (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Побічні реакції, про які повідомляли в клінічних дослідженнях або про які відомо з постмаркетингового досвіду застосування фіксованої комбінації олмесартану медоксомілу та амлодипіну, але про які не повідомляли при застосуванні Севікару НСТ, монотерапії олмесартану медоксомілом або монотерапії амлодипіном або повідомляли частіше при подвійній комбінації, представлено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Комбінація олмесартану медоксомілу та амлодипіну

Органи та системи	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	Рідко	Гіперчутливість до лікарського засобу
З боку травної системи	Нечасто	Біль у верхній ділянці живота
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Нечасто	Зниження лібідо

Загальні порушення	Часто	Набряк м'яких тканин
	Нечасто	Сонливість
З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини	Нечасто	Біль у кінцівках

Наступні побічні реакції стосуються клінічних досліджень та постмаркетингового застосування фіксованих доз олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду та не стосуються застосування препарату Севікар НСТ, монотерапії олмесартаном медоксомілом чи гідрохлоротіазидом або свідчать про вищу частоту побічних реакцій при застосуванні комбінації двох компонентів (див. таблицю 3).

Таблиця 3.

Комбінація олмесартану медоксомілу та гідрохлоротіазиду

Органи та системи	Частота	Побічні реакції
Неврологічні розлади	Рідко	Порушення свідомості (втрата свідомості)
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Нечасто	Екзема
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Нечасто	Біль у кінцівках
Лабораторні та інструментальні дані	Рідко	Незначне зниження середніх показників гемоглобіну та гематокриту

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 та через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 3 роки.

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.

Даічі Санкіо Юроуп ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Луітпольдштрассе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина.