

## **Состав**

*действующее вещество:* Olmesartan medoxomil;

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 40 мг олмесартана медоксомила;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат, титана диоксид (Е 171), тальк, гипромелоза.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* овальные таблетки, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с характерным запахом, размером примерно 15×7 мм, с тиснением «C15» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Блокаторы рецепторов ангиотензина II. Код АТХ C09C A08.

## **Фармакодинамика**

Фармакодинамические свойства.

Олмесартан медоксомил является сильнодействующим перорально активным селективным антагонистом рецепторов (тип AT1) ангиотензина II. Ожидается, что он блокирует все действия ангиотензина II, опосредованные рецептором AT1, независимо от источника и пути синтеза ангиотензина II. Селективный антагонизм рецепторов AT1 ангиотензина II приводит к повышению уровня ренина в плазме крови и концентрации ангиотензина I и II, а также к некоторому уменьшению концентрации альдостерона в плазме крови.

Ангиотензин II является основным вазоактивным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и играет важную роль в патофизиологии гипертензии через рецепторы типа 1 (AT1).

Клиническая эффективность и сохранность.

При артериальной гипертензии олмесартана медоксомил вызывает длительное снижение артериального давления. Нет свидетельств о возникновении артериальной гипотензии после приема первой дозы, тахифилаксии во время длительного лечения или синдрома отмены после прекращения лечения.

Одноразовый суточный прием дозы олмесартана медоксомила обеспечивает эффективное и мягкое

снижение АД в течение 24 часов. Однократный суточный прием дозы препарата обеспечивает такое же снижение АД, как и при применении его суточной дозы, распределенной на 2 приема в течение суток.

При непрерывном лечении максимальное снижение АД достигается через 8 недель после начала терапии, хотя существенное снижение АД наблюдается уже через 2 недели лечения. При применении вместе с гидрохлоротиазидом наблюдается дополнительное снижение АД и такой сопутствующий прием препаратов переносится хорошо.

Влияние олмесартана на летальность и заболеваемость пока неизвестно.

В ходе рандомизированного исследования олмесартана и предотвращения микроальбуминурии при диабете (исследование ROADMAP), к которому было вовлечено 4447 пациентов с диабетом II типа, с нормоальбуминурией и с по меньшей мере одним фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, изучали возможность лечения. В течение следующего исследования, которое длилось в среднем 3,2 года, пациенты получали олмесартан или плацебо в дополнение к другим антигипертензивным лекарственным средствам, кроме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА).

По критерию клинических наблюдений первичной конечной точки исследование продемонстрировало достоверное снижение первичной конечной точки в продлении времени до появления микроальбуминурии в группе олмесартана.

После поправки на расхождение показателей артериального давления такое снижение риска уже не было статистически значимым. Микроальбуминурия развилась у 8,2% (178 из 2160) пациентов группы олмесартана и у 9,8% (210 из 2139) пациентов группы плацебо.

По критериям клинических наблюдений вторичных конечных точек, случаи сердечно-сосудистых нарушений были у 96 пациентов (4,3%), принимавших олмесартан, и у 94 пациентов

(4,2%) группы плацебо. Частота летальных исходов из-за сердечно-сосудистых заболеваний была выше при применении олмесартана, чем при применении плацебо [15 пациентов (0,7 %) сравнительно с 3 больными (0,1 %)], несмотря на подобную частоту случаев нелетального инсульта [14 пациентов (0,6%) по сравнению с 8 больными (0,4%)], нелетального инфаркта миокарда [17 пациентов (0,8%) по сравнению с 26 больными (1,2%)] и летальным исходом от других, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями причин [11 пациентов (0,5%) по сравнению с 12 больными (0,5%)]. При применении олмесартана общая летальность в численном отношении возрастала [26 пациентов (1,2%) по сравнению с 15 больными (0,7%)], что являлось главным образом результатом большего количества летальных исходов из-за сердечно-сосудистых заболеваний.

В ходе исследования диабетической нефропатии относительно снижения частоты случаев конечной стадии заболевания почек при применении олмесартана (исследования ORIENT) изучалось влияние олмесартана на почечные и сердечно-сосудистые последствия у 577 отобранных рандомизированным образом японцев и китайцев, пациентов с диабетом I . В течение следующего исследования в среднем 3,1 года пациенты получали олмесартан или плацебо в дополнение к другим антигипертензивным лекарствам, включая ингибиторы АПФ.

Первичная комбинированная конечная точка (длительность времени до момента первого удвоения концентрации креатинина в сыворотке крови, конечная стадия заболевания почек, летальное последствие по любым причинам) зарегистрирована у 116 пациентов группы олмесартана (41,1%) и у 129 пациентов группы плацебо (4,4 %) [относительный риск (ВР) 0,97 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,75-1,24);  $p=0,791$ ]. Вторичная комбинированная конечная точка, связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, отмечена у 40 пациентов, принимавших олмесартан (14,2%), и у 53 пациентов группы плацебо (18,7%). Эта комбинированная конечная точка, связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая летальное последствие вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у 10 (3,5%) пациентов, принимавших олмесартан, по сравнению с 3 пациентами (1,1%) группы плацебо, общую летальность 19 (6,7%) пациентов по сравнению с 20 (7,0%) больными, нелетальный инсульт у 8 (2,8%) пациентов по сравнению с 11 больными (3,9%) и нелетальный инфаркт миокарда у 3 (1,1%) пациентов по сравнению с 7 больными (2,5%) соответственно.

### Педиатрическая популяция

Антигипертензивные эффекты медоксомила олмесартана в педиатрической популяции были проанализированы в рандомизированном двойном слепом

плацебо-контролируемом исследовании с участием 302 пациентов в возрасте от 6 до 17 лет. Исследуемая группа состояла из пациентов негроидной расы (112 пациентов) и группы (190 пациентов), смешанной в расовом отношении (среди них – 38 пациентов негроидной расы). Причиной артериальной гипертензии была преимущественно эссенциальная гипертензия (87% из группы пациентов негроидной расы и 67% из смешанной группы). Пациенты с массой тела от 20 до < 35 кг были рандомизированы в группы, которым применяли 2,5 мг олмесартана медоксомила (низкая доза) или 20 мг (высокая доза) один раз в сутки, а пациенты с массой тела  $\geq 35$  кг были рандомизированы в группы, которым применяли

5 мг препарата (низкая доза) или 40 мг (высокая доза) 1 раз в сутки. В дозе, подобранной в зависимости от массы тела, медоксомил олмесартана значительно снижал как систолическое, так и диастолическое давление. Как при низких, так и при высоких дозах олмесартана медоксомил значительно снижал систолическое артериальное давление соответственно на 6,6 и 11,9 мм рт. ст. (от исходного уровня). Данный эффект наблюдался также во время фазы отмены, продолжавшейся 2 недели в дополнительно рандомизированных группах, во время которой как среднее систолическое, так и диастолическое АД демонстрировали статистически значимое восстановление симптомов в группе плацебо по сравнению с группой, получавшей олмесартана медоксомил. В педиатрической популяции лечение было эффективным как при первичной, так и при вторичной артериальной гипертензии. Так же как и у взрослых пациентов, артериальное давление у детей негроидной расы снижалось в меньшей степени. В том же исследовании 59 пациентов в возрасте от 1 до 5 лет с массой тела  $\geq 5$  кг в открытой фазе исследования получали 0,3 мг/кг олмесартана медоксомила один раз в сутки в течение 3 недель, а затем – в двойной слепой фазе исследования – были рандомизированы в группы, получавшие либо олмесартану медоксомил, либо плацебо. Через 2 недели после отмены среднее систолическое/диастолическое артериальное давление в нижней точке было на 3/3 мм рт. ст. ниже в группе, получавшей согласно рандомизации олмесартана медоксомил; данная разница в показателях артериального давления не являлась статистически значимой (95 % ДИ от -2 до 7/от -1 до 7).

### Другая информация

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования – исследование ONTARGET (глобальное исследование конечной точки при отдельном применении телмисартана и при его применении в сочетании с рамиприлом) и исследование VA NEPHRON-D (исследование по нефропатии при диабете, проводившееся Министерством по делам ветеранов США), изучали применение сопряжение ингибиторов АПФ с БРА II.

Исследование ONTARGET осуществлялось с привлечением пациентов с историей сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний или сахарного диабета II типа с признаками развития осложнений. Исследование VA NEPHRON-D осуществлялось с привлечением пациентов с сахарным диабетом II типа и диабетической нефропатией.

Эти исследования показали, что по сравнению с монотерапией применение комбинированной терапии не привело к получению значимого полезного эффекта относительно последствий и летальности вследствие почечных и/или сердечно-сосудистых заболеваний, но повлекло за собой повышение риска гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии. Учитывая подобные фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и БРА II, полученные выводы справедливы и для других представителей этих категорий лекарственных средств. Таким образом, пациентам с диабетической нефропатией нельзя применять ингибиторы АПФ и БРА II.

Исследование ALTITUDE (исследование алискирена при диабете II типа с применением конечных точек, связанных с сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями) было посвящено изучению пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или БРА II при лечении пациентов с сахарным диабетом, болезнью почек, сердечно-сосудистым заболеванием или с обеими такими патологиями. Это исследование быстро прекращено в связи с ростом риска возникновения нежелательных эффектов. По сравнению с группой плацебо, у пациентов группы алискирена смерть по причине сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта в численном отношении была более частой, а соответствующие нежелательные эффекты и серьезные нежелательные эффекты (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек) регистрировались чаще также у пациентов группы алискирена. .

## **Фармакокинетика**

### Всасывание и распределение.

Олмесартана медоксомил – это пролекарство. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олмесартан под действием эстераз в слизистой кишечника и в portalной крови во время абсорбции пищеварительного тракта.

В плазме крови или в продуктах выделения олмесартана нераспавшийся медоксомил или неизменная боковая цепь медоксомильной группы не обнаруживались. Среднее абсолютное значение биодоступности олмесартана из таблетированной лекарственной формы составляет 25,6%.

Среднее максимальное значение (C<sub>max</sub>) олмесартана в плазме крови достигается через 2 ч после внутреннего применения препарата, и концентрация его в плазме увеличивается почти линейно с увеличением однократной пероральной дозы до 80 мг.

Пища практически не влияет на биодоступность олмесартана, поэтому медоксомил можно применять независимо от приема пищи.

В фармакокинетике олмесартана не наблюдалось никакой клинически значимой разницы по статье.

Связывание олмесартана медоксомила с белками плазмы крови является значительным (99,7%), но потенциал для клинически значимого сдвига величины связывания с белками при взаимодействии олмесартана с другими одновременно применяемыми лекарственными средствами с высокой степенью связывания с белками является низким. что подтверждается фактом отсутствия клинически значимого взаимодействия между олмесартаном (медоксомилом и варфарином). Связывание олмесартана с клетками крови незначительно. Средний объем распределения после внутривенного введения малый (16-29 л).

#### Метаболизм и выведение.

Общий плазменный клиренс, как правило, составлял 1,3 л/ч (КВ, 19%) и был относительно медленным по сравнению с кровообращением в печени (примерно 90 л/ч). После введения однократной пероральной дозы олмесартана медоксомила, замеченного изотопом <sup>14</sup>C, 10-16 % введенной радиоактивности выводилось с мочой (подавляющее количество – в течение 24 ч после введения дозы), а остаток радиоактивности выводился с фекалиями. Опираясь на показатель системной доступности (25,6%), можно подсчитать, что абсорбированный олмесартан выводится как почками (около 40%), так и через печень и желчевыводящие пути (около 60%). Вся выводимая радиоактивность была определена как олмесартан. Никакого другого значимого метаболита обнаружено не было. Кишечно-печеночная рециркуляция олмесартана минимальна. Поскольку значительная часть олмесартана выводится через желчевыводящие пути, применение препарата пациентам с обструкцией желчевыводящих путей противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Конечный период полувыведения олмесартана находился в диапазоне от 10 до 15 ч после многократного перорального применения. Стабильное состояние достигалось после приема первых нескольких доз, причем дальнейшего его накопления не наблюдалось через 14 дней повторного приема. Почечный клиренс составлял примерно 0,5-0,7 л/ч и был независим от дозы.

## Фармакокинетика в специальных группах пациентов.

### *Педиатрическая популяция*

Фармакокинетику олмесартана исследовали у пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 1 до 16 лет. Клиренс олмесартана у данных пациентов походил на клиренс взрослых пациентов с поправкой на массу тела.

Информация о фармакокинетике у педиатрических пациентов с нарушениями функций почек отсутствует.

### *Лица пожилого возраста (65 лет и старше)*

У пациентов с артериальной гипертензией величина площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в стабильном состоянии увеличивалась примерно на 35% у пациентов пожилого возраста (возрастом 65–75 лет) и примерно на 44% у пациентов в возрасте от 75 лет по сравнению с группой помладше. Это, по меньшей мере, частично может быть связано со средним снижением функции почек в этой группе пациентов.

### *Нарушение функции почек*

У пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек показатели AUC в стабильном состоянии увеличились соответственно на 62%, 82% и 179% по сравнению с такими показателями у здоровых добровольцев группы контроля (см. «Способ применения и дозы» и «Особенности применения »).

### *Нарушение функции печени*

После однократного перорального применения показатели AUC олмесартана у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени были соответственно на 6% и 65% выше, чем у здоровых добровольцев. Через 2 ч после приема препарата у здоровых добровольцев и пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени несвязанная доля олмесартана составляла соответственно 0,26%, 0,34% и 0,41%. После повторного приема у пациентов с умеренным нарушением функции печени средний показатель AUC олмесартана был на 65% больше, чем у здоровых добровольцев. Средние показатели  $St_{max}$  олмесартана были подобными у пациентов с нарушением функции печени и здоровых добровольцев. Оценку применения олмесартана медоксомила пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени не проводили (см. «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами.*

Колесевелам (вещество, связывающее желчные кислоты):

Одновременно применение 40 мг олмесартана медоксомила и 3750 мг колесевелого гидрохлорида привело к снижению  $C_{max}$  (максимальной концентрации) олмесартана на 28% и к уменьшению показателя AUC олмесартана на 39%. Слабый эффект (уменьшение показателей  $C_{max}$  и AUC на 4% и 15% соответственно) наблюдался при применении олмесартана медоксомила за 4 часа перед применением колесевелого гидрохлорида.

Период полувыведения олмесартана сокращался на 50-52%, независимо от того, каким образом его применяли одновременно с колесевелым гидрохлоридом или за 4 часа до применения этого препарата (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

#### *Доклинические данные по безопасности*

В исследованиях хронической токсичности на крысах и собаках эффекты олмесартана медоксомила были схожи с другими антагонистами рецептора AT1 и ингибиторами АПФ: повышение концентрации мочевины в крови (азот мочевины крови) и креатинина (вследствие функциональных изменений в почках, вызванных массивированием AT1), снижение эритроцитарных параметров (концентрации эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), гистологические признаки поражения почек (очаги регенерации почечного эпителия, утолщение базальной мембраны, расширение почечных канальцев).

Данные нежелательные эффекты, вызванные фармакологическим действием медоксомила олмесартана, возникали также в доклинических исследованиях с другими антагонистами рецептора AT1 и ингибиторами АПФ и могут быть уменьшены путем одновременного внутреннего применения натрия хлорида.

У обоих видов животных наблюдалась повышенная активность ренина в плазме крови и гипертрофия/гиперплазия юктагломерулярных клеток почек. Эти изменения, которые являются типичным эффектом ингибиторов АПФ и других антагонистов рецептора AT1, похоже, не имеют клинической значимости.

Подобно другим антагонистам рецептора AT1, олмесартана медоксомил повышает частоту хромосомных разрывов в культуре клеток *in vitro*. Однако подобные эффекты не воспроизводились в нескольких исследованиях *in vivo*, где олмесартана медоксомил применяли внутрь в очень высоких дозах, до 2000 мг/кг. В целом данные всестороннего исследования на генотоксичность свидетельствуют о том, что генотоксическое действие олмесартана при клиническом применении маловероятно.



Канцерогенных эффектов олмесартана в двухлетнем исследовании на крысах и двух шестимесячных исследованиях на трансгенных мышах не наблюдали.

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах олмесартана медоксомил не влиял на фертильность и не оказывал тератогенного действия. Как и в случае с другими антагонистами рецепторов ангиотензина II, после экспозиции олмесартана медоксомила выживаемость потомства была снижена, а у самок, получавших препарат на поздних сроках беременности и во время лактации, отмечалась дилатация почечных лоханок. Как и другие гипотензивные лекарственные средства, олмесартана медоксомил был более токсичен для беременных кроликов, чем для беременных крыс, однако не оказывал при этом фетотоксического действия.

## **Показания**

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых пациентов.

Лечение артериальной гипертензии у детей и подростков от 6 до 18 лет.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к одному из компонентов лекарственного средства (см. «Состав»).
- Беременные или женщины, которые планируют забеременеть (см. «Особенности применения», «Применение в период беременности или кормление грудью»).
- Обструкция желчевыводящих путей (см. «Фармакокинетика»).
- Одновременное применение олмесартана медоксомила с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам, больным сахарным диабетом и почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакодинамика»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Действие других лекарственных средств на олмесартане медоксомил.

*Другие препараты с гипотензивным действием*

Гипотензивный эффект олмесартана медоксомила может быть увеличен при одновременном применении с другими гипотензивными препаратами.

## *Ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II или алискирен*

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с помощью комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с более высокой частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек. недостаточность) по сравнению с отдельным применением препаратов, действующих на РААС (см. "Противопоказания", "Особенности применения", "Фармакодинамика").

## *Препараты калия и калийсберегающие диуретические средства*

При одновременном применении препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему с калийсберегающими диуретическими средствами, препаратами калия, содержащими калий заменителями соли или другими препаратами, которые могут повышать уровень калия (например, гепарином), возможно повышение концентрации калия в сыворотке. крови, поэтому такое одновременное применение не рекомендуется (см. «Особенности применения»).

## *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

НПВП, в том числе ацетилсалициловая кислота в дозе более 3 г/сут, а также ингибиторы ЦОГ-2 и антагонисты рецепторов ангиотензина II могут действовать синергически, уменьшая клубочковую фильтрацию. Одновременное применение этих препаратов связано с риском ОПН. В таких случаях следует контролировать функцию почек в начале лечения и достаточное поступление жидкости в организм пациента.

Кроме этого, НПВП при одновременном применении могут снижать антигипертензивное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II и приводить к снижению их эффективности.

## *Секвестрант желчных кислот.*

Одновременное применение секвестранта желчных кислот колесевелому гидрохлориду снижает системное влияние на пиковые концентрации олмесартана в плазме крови и сокращает период полувыведения. Применение олмесартана медоксомила не менее чем за 4 часа до приема колесевелого гидрохлорида уменьшает их взаимодействие. Поэтому следует применять олмесартану медоксомила по меньшей мере за 4 часа до приема колесевелого гидрохлорида (см. Фармакокинетика).

## *Другие препараты*

Замечено умеренное снижение биодоступности медоксомила олмесартана после лечения антацидами (магния-алюминия гидроксид). Одновременное применение с варфарином и дигоксином не влияет на фармакокинетику медоксомила олмесартана.

#### Действие олмесартана медоксомила на другие лекарственные средства.

##### *Препараты лития*

При одновременном применении лития с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и с антагонистами рецепторов ангиотензина II наблюдалось обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и повышение токсичности его препаратов, поэтому такая комбинация не рекомендуется (см. «Особенности применения»). Если такое одновременное применение необходимо, таким пациентам рекомендуется тщательный контроль концентрации лития в сыворотке крови во время лечения.

##### *Другие препараты*

Не выявили клинически значимого взаимодействия олмесартана медоксомила с варфарином, дигоксином, антацидом (алюминия гидроксид/гидроксид магния), гидрохлоротиазидом и правастатином. В частности, олмесартана медоксомилом не оказывал существенного влияния на фармакодинамику или фармакокинетику варфарина, или на фармакокинетику дигоксина.

Также не было выявлено клинически значимого ингибирующего действия олмесартана медоксомила на ферменты 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19/ 2D6, 2E1, 3A4 и цитохром P450 у человека *in vitro* и помечен минимальный или 5. Поэтому исследования взаимодействия *in vivo* с известными ингибиторами и индукторами ферментов цитохрома P450 не проводились и клинически значимых взаимодействий между олмесартаном и препаратами, метаболизм которых обеспечивается вышеуказанными ферментами цитохрома P450, не ожидается.

##### *Педиатрическая популяция*

Исследование взаимодействия олмесартана медоксомила с другими лекарственными средствами проводилось только с участием взрослых пациентов. Неизвестно, похожи ли данные взаимодействия у взрослых и детей.

#### **Особенности применения**

##### *Уменьшение объема циркулирующей крови*

У пациентов с уменьшенным объемом циркулирующей крови и/или низким уровнем натрия в сыворотке крови вследствие интенсивной терапии диуретиками, ограниченного потребления соли с пищей, диареи или рвоты может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после применения первой дозы лекарственного средства. Такие изменения следует устранить до начала лечения медоксомилом олмесартана.

#### *Другие условия, связанные со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*

Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция в большей степени зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или с патологией почек, в том числе со стенозом почечной артерии, могут реагировать на другие препараты, влияющие на эту систему, острой артериальной гипотензией, азотемией, олигурией или, в редких случаях, ОПН. Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II может сопровождаться подобными эффектами.

#### *Вазоренальная гипертензия*

Применение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, у пациентов с двусторонним стенозом почечной артерии функционирующей единственной почки связано с риском развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

#### *Нарушение функции почек и трансплантация почки*

У пациентов с нарушением функции почек, применяющих олмесартан медоксомил, рекомендуется периодически контролировать концентрацию калия и креатинина в сыворотке крови. Применение олмесартана медоксомила не рекомендовано пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) (см. способ применения и дозы, Фармакокинетика). Опыт применения олмесартана медоксомила пациентам, недавно перенесшим трансплантацию почки или у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 12 мл/мин) отсутствует.

#### *Нарушение функции печени*

Олмесартана медоксомил не рекомендован для применения пациентам с тяжелым нарушением функции печени из-за отсутствия опыта его применения (см. «Способ применения и дозы» при дозе препарата при легком и умеренном нарушении функции печени).

#### *Гиперкалиемия*

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, могут провоцировать гиперкалиемию. Риск ее развития увеличивается у пациентов пожилого возраста и может привести к летальному исходу при почечной недостаточности и сахарном диабете, при сопутствующем применении других препаратов, приводящих к повышению уровня калия и/или при наличии интеркуррентных заболеваний.

Перед назначением сопутствующих препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, следует тщательно оценить соотношение возможной пользы и возможного риска этого лечения и рассмотреть другие возможности терапии. К основным факторам риска гиперкалиемии относятся:

- сахарный диабет, нарушение функции почек, пациенты в возрасте от 70 лет;
- комбинация с одним или несколькими препаратами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и/или с препаратами калия.

Некоторые препараты, даже классы препаратов могут вызвать гиперкалиемию: заменители соли, калийсодержащие препараты, калийсберегающие диуретические средства, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, , триметоприм;

- интеркуррентные заболевания и состояния, в том числе дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, увеличение тяжести почечных нарушений, внезапное нарушение функции почек, например, при инфекционных заболеваниях, лизисе клеток, например, при острой ишемии конечностей, рабдомиолизе, политравмах.

У пациентов с такими факторами риска рекомендуется постоянный контроль концентрации калия в сыворотке крови (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Существует доказательство того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе ОПН). Поэтому двойная блокада РААС связана с одновременным применением ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендована (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакодинамика»).

Если терапия двойной блокады считается абсолютно необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при регулярном и тщательном мониторинге функции почек, уровня электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует одновременно применять пациентам с диабетической нефропатией.

### *Препараты лития*

Как и с другими антагонистами рецепторов ангиотензина II, одновременное применение лития из олмесартана медоксомилом не рекомендуется (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

### *Стеноз устья аорты или митральный стеноз; обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия*

Олмесартана медоксомил с осторожностью применять пациентам со стенозом устья аорты или митральным стенозом или с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

### *Первичный альдостеронизм*

Пациенты с первичным альдостеронизмом не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие путем ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, применение олмесартана медоксомила не рекомендуется таким пациентам.

### *Спру-подобная энтеропатия*

В очень редких случаях тяжелая хроническая диарея с существенной потерей массы тела, возникающая среди пациентов, применяющих олмесартан в течение периода от нескольких месяцев до года после начала приема препарата, может быть вызвана локализованной реакцией гиперчувствительности замедленного типа. Кишечная биопсия таких пациентов часто указывала на атрофию ворсинок. Если у пациента возникают такие симптомы при лечении олмесартаном, необходимо исключить другую этиологию. Следует рассмотреть прекращение приема олмесартана медоксомила в тех случаях, когда другая этиология не определена. В случаях, когда симптомы исчезают и спру-подобная энтеропатия подтверждена биопсией, лечение олмесартана медоксомилом не следует восстанавливать.

### *Этнические отличия*

Как и у всех антагонистов рецепторов ангиотензина II, антигипертензивный эффект олмесартана медоксомила несколько меньше у представителей негроидной расы, чем у других пациентов, возможно из-за большей распространенности низкого уровня ренина в этой популяции.

## *Другое*

Значительное снижение АД на фоне лечения любыми антигипертензивными средствами у пациентов с ишемической болезнью сердца или с нарушением мозгового кровообращения может привести к инфаркту миокарда и инсульта.

Препарат содержит лактозу, поэтому не следует применять пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, врожденной недостаточностью лактазы или с нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Кардосал® оказывает незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механическими средствами. Головокружение или повышенная утомляемость могут иногда возникать у пациентов, принимающих антигипертензивную терапию, что может нарушить способность к реагированию.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность*

Кардосал противопоказан беременным или женщинам, которые планируют забеременеть. Если во время лечения Кардосалом подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным. Эпидемиологические данные о риске тератогенного воздействия ингибиторов АПФ в I триместре беременности не убедительны; однако некоторое увеличение риска не может быть исключено. Хотя нет контролируемых эпидемиологических данных о риске применения антагонистов рецепторов ангиотензина II, подобные риски могут существовать при применении этого класса препаратов. Если длительная терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II жизненно необходима, пациенткам, которые планируют забеременеть, рекомендуется применять другие антигипертензивные препараты, безопасность которых при беременности доказана. При диагностировании беременности следует прекратить применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и назначить альтернативное лечение. В II и III триместрах антагонисты рецепторов ангиотензина II оказывают токсическое действие на плод (угнетение функции почек, олигогидроамниония, задержка ossификации костей черепа) и младенца (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел «Доклин»). В случае применения антагонистов рецепторов ангиотензина

II во II и III триместрах следует определить функцию почек и осификацию костей черепа у плода по данным ультразвукового исследования. За младенцами, матери которых применяли антагонисты рецепторов ангиотензина II, следует наблюдать из-за возможной артериальной гипотензии (см. «Противопоказания» и «Особенности применения»).

### Кормление грудью

Доказано, что олмесартан экскретируется в молоко крыс, однако, аналогичные данные относительно человека отсутствуют. Женщинам, которые кормят грудью, не следует применять Кардосал из-за отсутствия опыта его применения в этот период. Вместо лекарственного средства Кардосал можно применять другие антигипертензивные препараты, безопасность применения которых в период кормления грудью доказана, особенно при кормлении младенцев или недоношенных детей.

## **Способ применения и дозы**

### *Взрослые*

Начальная суточная доза медоксомила олмесартана составляет 10 мг 1 раз в сутки. Если уменьшение АД недостаточно, то дозу следует увеличить до 20 мг 1 раз в сутки. Если необходимо, дозу препарата можно увеличить до 40 мг 1 раз в сутки (максимальная суточная доза) или добавить к лечению гидрохлоротиазид.

Антигипертензивный эффект олмесартана медоксомила наблюдается, как правило, в течение

2 недели после начала лечения, а максимальный эффект наблюдается через 8 недель после начала терапии. Это следует иметь в виду при рассмотрении изменения режима дозирования для пациента.

### *Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)*

Обычно нет необходимости в коррекции дозы пациентам пожилого возраста (см. рекомендованные дозы для пациентов с нарушением функции почек). При повышении суточной дозы до максимальной, составляющей 40 мг, следует тщательно контролировать АД.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Максимальная суточная доза для пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести (клиренс креатинина 20–60 мл/мин) составляет 20 мг, поскольку опыт применения более высоких доз в данной группе отсутствует. Олмесартана медоксомил не показан при тяжелом



нарушении функции почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин) из-за незначительного опыта применения таких пациентов (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»).

### *Нарушение функции печени*

При нарушении функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. При умеренной степени нарушения начальная доза олмесартана медоксомила составляет 10 мг/сут, а максимальная – 20 мг. При сопутствующем назначении пациентам с нарушением функции печени диуретических средств и других антигипертензивных средств необходимо тщательно наблюдать за уровнем АД и функцией почек. Олмесартана медоксомил не показан при тяжелом нарушении функции печени из-за отсутствия достаточного опыта применения (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Олмесартан медоксомил не следует применять пациентам с обструкцией желчевыводящих путей (см. Противопоказания).

### *Педиатрическая популяция.*

Дети и подростки в возрасте от 6 до 18 лет

Рекомендуемая начальная доза медоксомила олмесартана детям в возрасте от 6 до 18 лет составляет 10 мг 1 раз в сутки. Если артериальное давление не уменьшается в достаточной степени, дозу можно повысить до 20 мг 1 раз в сутки. При необходимости более выраженного снижения АД, детям с массой тела  $\geq 35$  кг дозу олмесартана медоксомила можно повысить до 40 мг в сутки. Для детей с массой тела  $< 35$  кг суточная дозировка не должна превышать 20 мг.

### Способ применения

С целью соблюдения режима дозирования лекарственное средство Кардосал рекомендуется применять примерно в одно и то же время каждый день, с пищей или без, например во время завтрака. Таблетки следует запивать достаточным количеством жидкости (например, 1 стаканом воды). Таблетку не следует разжевывать.

### **Дети**

Применять для лечения артериальной гипертензии детям и подросткам в возрасте от 6 до 18 лет. Безопасность и эффективность для детей от 1 до 5 лет еще не установлены. Имеющиеся сегодня данные, приведенные в разделах «Побочные реакции» и «Фармакодинамика», однако рекомендаций по дозировке составить невозможно. Применять препарат детям до 1 года не следует из

соображений безопасности и в связи с отсутствием данных.

## **Передозировка**

Относительно передозировки есть только ограниченная информация. Более вероятным эффектом при передозировке является артериальная гипотензия. При передозировке за пациентом следует внимательно наблюдать и проводить симптоматическую, поддерживающую терапию.

Данных о возможности выведения олмесартана медоксомила путем диализа нет.

## **Побочные реакции**

### Обзор профиля безопасности

Побочные реакции, наиболее часто возникающие в ходе лечения средством Кардосал – головные боли (7,7%), гриппоподобные симптомы (4,0%) и головокружение (3,7%).

В контролируемых плацебо исследованиях монотерапии единственной побочной реакцией, связанной с лечением, было головокружение (частота 2,5% при применении олмесартана медоксомила и 0,9% в группе плацебо).

Частота отклонений лабораторных параметров была несколько выше при применении олмесартана медоксомила по сравнению с плацебо: гипертриглицеридемия – 2,0 % при применении олмесартана медоксомила по сравнению с 1,1 % при применении плацебо, повышение уровня креатин фосфокиназы – 3 0,7% при применении плацебо.

Нежелательные эффекты по результатам клинических исследований Кардосалу®, исследований безопасности вышедшего на рынок препарата и спонтанных сообщений приведены в таблице. Побочные реакции распределяются по частоте возникновения следующим образом: очень часто (1/10); часто (<sup>3</sup> 1/100, < 1/10); иногда (<sup>3</sup> 1/1000, < 1/100); редко (<sup>3</sup> 1/10000, < 1/1000); Очень редко (< 1/10000); частота неизвестна (не может быть оценена из имеющихся источников).

| <b>Системы органов по классификации MedDRA</b> | <b>Побочные реакции</b> | <b>Частота</b> |
|------------------------------------------------|-------------------------|----------------|
|------------------------------------------------|-------------------------|----------------|

|                                                        |                          |         |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|---------|
| Со стороны системы крови и лимфатической системы       | Тромбоцитопения          | Нечасто |
| Со стороны иммунной системы                            | Анафилактическая реакция | Нечасто |
| Со стороны метаболизма и пищеварения                   | Гипертриглицеридемия     | Часто   |
|                                                        | Гиперхолестеринемия      | Нечасто |
|                                                        | Гиперурикемия            | Часто   |
|                                                        | Гиперкалиемия            | Редко   |
| Со стороны нервной системы                             | Головокружение           | Часто   |
|                                                        | Головная боль            | Часто   |
| Со стороны органов слуха                               | Вертиго                  | Нечасто |
| Со стороны сердца                                      | Стенокардия              | Нечасто |
|                                                        | Тахикардия               | Нечасто |
| Со стороны сосудов                                     | Артериальная гипотензия  | Редко   |
| Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения | Бронхит                  | Часто   |
|                                                        | Фарингит                 | Часто   |
|                                                        | Кашель                   | Часто   |

|                                       |                                                           |             |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------|
| Ринит                                 | Часто                                                     |             |
| Со стороны желудочно-кишечного тракта | Гастроэнтерит                                             | Часто       |
|                                       | Диарея                                                    | Часто       |
|                                       | Боль в животе                                             | Часто       |
|                                       | Тошнота                                                   | Часто       |
|                                       | Диспепсия                                                 | Часто       |
|                                       | Рвота                                                     | Нечасто     |
|                                       | Спружеподобная энтеропатия (см. «Особенности применения») | Очень редко |
| Со стороны кожи и подкожных тканей    | Экзантема                                                 | Нечасто     |
|                                       | Аллергический дерматит                                    | Нечасто     |
|                                       | Крапивница                                                | Нечасто     |
|                                       | Сыпь                                                      | Нечасто     |
|                                       | Зуд                                                       | Нечасто     |
|                                       | Алопеция                                                  | Неизвестно  |
|                                       | Ангioneвротический отек                                   | Редко       |

|                                                             |                                 |         |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------|
| Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани | Артрит                          | Часто   |
|                                                             | Боль в спине                    | Часто   |
|                                                             | Боль в костях                   | Часто   |
|                                                             | Миалгия                         | Нечасто |
|                                                             | Артралгия                       | Нечасто |
|                                                             | Мышечные судороги               | Редко   |
| Со стороны почек и мочевыводящих путей                      | Гематурия                       | Часто   |
|                                                             | Инфекция мочевыводящих путей    | Часто   |
|                                                             | Острая почечная недостаточность | Редко   |
|                                                             | Нарушение функции почек         | Редко   |
| Общие нарушения                                             | Боль                            | Часто   |
|                                                             | Боль в грудной клетке           | Часто   |
|                                                             | Периферический отек             | Часто   |
|                                                             | Гриппозные симптомы             | Часто   |
|                                                             | Повышенная утомляемость         | Часто   |

|                                   |                                             |       |
|-----------------------------------|---------------------------------------------|-------|
| Отек лица                         | Нечасто                                     |       |
| Астения                           | Нечасто                                     |       |
| Общее недомогание                 | Нечасто                                     |       |
| Летаргическое состояние           | Редко                                       |       |
| Изменения лабораторных параметров | Повышение уровня ферментов печени           | Часто |
|                                   | Повышение уровня мочевины в крови           | Часто |
|                                   | Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови | Часто |
|                                   | Повышение уровня креатинина в крови         | Редко |

Сообщалось об единичных случаях рабдомиолиза, связанных по времени с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II.

#### *Дополнительная информация об особых группах пациентов*

##### *Педиатрическая популяция*

В ходе двух клинических исследований с участием детей и подростков (361 человек) в возрасте от 1 до 17 лет был проведен мониторинг безопасности олмесартана медоксомила. В то время когда природа и тяжесть побочных реакций была аналогичной, как и у взрослых пациентов, частота нижеследующих побочных реакций у детей была выше, чем у взрослых:

- носовые кровотечения у детей являются распространенной побочной реакцией ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), о которых не сообщалось относительно взрослых пациентов.

- в течение 3 нед двойно слепого исследования частота возникновения головокружения и головных болей, требовавших лечение, была почти в два раза выше у детей от 6 до 17 лет в группе, применявшей олмесартану медоксомил в высоких дозах.

В общем, профиль безопасности олмесартана медоксомила у педиатрических пациентов не отличался в значительной степени от профиля безопасности взрослых пациентов.

*Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)*

У пациентов пожилого возраста гипотензия может наблюдаться несколько чаще (от «редко» до «иногда»).

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Специальных условий хранения не требуется. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Берлин-Хеми АГ.

Лабораториос Менарини С.А.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.