

## **Состав**

*действующее вещество:* олмесартана медоксомил; гидрохлоротиазид;

1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит олмесартана медоксомила 20 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, лактозы моногидрат, гидроксипропилцеллюлоза, магния стеарат; оболочка Opadry O2A22352 или O2A24576 (гипромелоза, тальк, диоксид титана (E 171), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172)).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, красновато-желтого цвета, с тиснением «С 22» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Код АТХ С09D А08.

## **Фармакодинамика**

Кардосал плюс является комбинированным препаратом блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана медоксомила и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида. Комбинация этих компонентов оказывает аддитивное антигипертензивное действие, вследствие чего АД снижается сильнее, чем при применении каждого из компонентов отдельно.

Прием препарата Кардосал плюс 1 раз в сутки обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД на 24 часа до следующего приема.

*Олмесартана медоксомил.*

Олмесартан медоксомил – это селективный блокатор рецепторов ангиотензина II (типа AT1), предназначенный для применения внутрь. Ангиотензин II – основной вазоактивный гормон ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, играющий важную роль в патофизиологии артериальной гипертензии. Он приводит к сужению сосудов, индуцирует синтез и секрецию альдостерона, стимулирует сердечную деятельность и реабсорбцию натрия почками. Олмесартан

ингибирует эффекты ангиотензина II, направленные на сужение сосудов и секрецию альдостерона, блокируя AT1-рецептор в тканях, в том числе в гладкой мускулатуре сосудов и надпочечниках. Действие олмесартана не зависит от источника или пути синтеза ангиотензина II. Селективное связывание олмесартана с рецепторами AT1 ангиотензина II приводит к повышению уровня ренина и концентрации ангиотензина I и ангиотензина II в плазме крови, а также к определенному снижению концентрации альдостерона в плазме крови.

У пациентов с артериальной гипертензией олмесартана медоксомил обеспечивает стойкое снижение АД, степень которого зависит от дозы. Признаков артериальной гипотензии после первого применения (эффекта первой дозы), тахифилаксии на фоне длительного применения и рикошетной артериальной гипертензии после резкой отмены препарата выявлено не было.

Прием 1 раз в сутки олмесартана медоксомила обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 часов до следующего приема. При применении препарата 1 раз в сутки его антигипертензивный эффект был примерно таким же, что и в результате его применения дважды в сутки в той же суточной дозе.

В случае непрерывного лечения максимальное снижение АД достигается через 8 недель после начала лечения; при этом существенный антигипертензивный эффект наблюдается уже через 2 нед лечения.

Влияние олмесартана медоксомила на смертность и частоту осложнений не установлено.

Рандомизированное исследование применения олмесартана и профилактики диабетической микроальбуминурии (ROADMAP), проведенное с участием 4447 пациентов с диабетом 2 типа с нормальным уровнем альбуминурии и как минимум одним дополнительным фактором риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, проводилось с целью выяснить, время появления микроальбуминурии. Во время среднего отслеживания продолжительностью 3,2 года пациенты получали олмесартан или плацебо в дополнение к другим антигипертензивным средствам, за исключением ингибиторов АПФ или БРА.

В конечной точке исследования было продемонстрировано значительное снижение риска появления микроальбуминурии при применении олмесартана. После корректировки различий в показателях АД данное снижение риска перестало быть статистически значимым. У 8,2% (у 178 из 2160) пациентов в группе олмесартана и у 9,8% (у 210 из 2139) в группе плацебо развилась микроальбуминурия.

Во вторичной конечной точке сердечно-сосудистые явления отмечались у 96 пациентов (4,3%), получавших олмесартан, и у 94 пациентов (4,2%), получавших плацебо. Частота смертности от сердечно-сосудистых заболеваний была выше в группе олмесартана, чем в группе плацебо (15 пациентов (0,7%) и 3 пациента (0,1%)), несмотря на подобную частоту возникновения инсульта без летального исхода (14 пациентов (0,6%) и 8 пациентов (0,4%)), инфаркта миокарда без летального исхода (17 пациентов (0,8%) и 26 пациентов (1,2%)) и смертности, не связанной с сердечно-сосудистыми причинами (11 пациентов (0,5%) и 12 пациентов (0,5%)). Общая смертность в группе олмесартана была более высокой (26 пациентов (1,2%) и 15 пациентов (0,7%)), главным образом, за счет более высокой смертности по сердечно-сосудистым причинам.

В испытании ORIENT изучали влияние олмесартана на результат почечных и сердечно-сосудистых заболеваний у 577 рандомизированных пациентов в Японии и в Китае с диабетом 2 типа и ярко выраженным. Во время среднего отслеживания продолжительностью 3,1 года пациенты получали олмесартан или плацебо в дополнение к другим антигипертензивным средствам, включая ингибиторы АПФ.

Первичная объединенная конечная точка (время первого появления удвоения сывороточного креатинина, почечные заболевания в терминальной стадии, смерть по всем причинам) была достигнута у 116 пациентов группы олмесартана (41,1%) и у 129 пациентов, получавших плацебо (45,4 %) (HR 0,97 (95 % ДИ от 0,75 до 1,24);  $p = 0,791$ ). Вторичная объединенная сердечно-сосудистая конечная точка была достигнута у 40 пациентов, получавших олмесартан (14,2%), и у 53 пациентов, получавших плацебо (18,7%). Данная объединенная сердечно-сосудистая конечная точка включала смертность вследствие сердечно-сосудистых заболеваний у 10 (3,5%) пациентов, получавших олмесартан, и у 3 (1,1%) пациентов, получавших плацебо; общий показатель смертности был равен 19 (6,7 %) и 20 (7,0 %), инсульт без летального исхода – 8 (2,8 %) и 11 (3,9 %), инфаркт миокарда без летального исхода – 3 (1,1%) и 7 (2,5%) соответственно.

#### *Гидрохлоротиазид.*

Гидрохлоротиазид – это диуретическое средство тиазидного ряда. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков полностью не изучен. Тиазиды влияют на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах, тем самым усиливая экскрецию натрия и хлорида (приблизительно на одинаковом уровне). Действуя как диуретик, гидрохлоротиазид уменьшает объем плазмы крови, в результате чего повышается активность ренина в плазме крови и секреция альдостерона, увеличиваются потери калия и бикарбоната с мочой и снижается их концентрация в сыворотке. Поскольку связь между уровнем ренина и

секрецией альдостерона опосредуется ангиотензином II, на фоне применения гидрохлоротиазида в комбинации с блокатором рецепторов ангиотензина II потери калия с мочой под действием тиазидных диуретиков могут снижаться. При применении гидрохлоротиазида диурез наступает через 2 часа после приема, максимальный эффект достигается через 4 часа, а действие сохраняется в течение 6-12 часов.

По данным эпидемиологических исследований, длительное применение гидрохлоротиазида как средства монотерапии способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

### Клиническая эффективность и безопасность

#### *Комбинированная терапия олмесартана медоксомилом и гидрохлоротиазидом.*

При комбинированной терапии олмесартана медоксомил и гидрохлоротиазидом антигипертензивный эффект аддитивно усиливается и, как правило, превышает эффекты каждого из компонентов отдельно. По объединенным данным плацебо-контролируемых исследований, в результате применения олмесартана медоксомила/гидрохлоротиазида в дозах 20/12,5 мг и 20/25 мг среднее снижение систолического/диастолического артериального давления в конце интервала дозирования (с коррекцией на эффект 12/7 мм рт.ст. и 16/9 мм рт.ст. Возраст и пол клинически значимого влияния на эффективность комбинированной терапии олмесартана медоксомилом и гидрохлоротиазидом не оказывали.

При применении гидрохлоротиазида в дозах 12,5 мг и 25 мг у пациентов, у которых эффективность монотерапии олмесартана медоксомилом в дозе 20 мг была недостаточной, наблюдалось дополнительное снижение среднесуточного систолического/диастолического артериального давления, которое измеряется путем амбулаторного давления. мм рт.ст и 12/7 мм рт.ст по сравнению с начальными значениями, достигнутыми в результате монотерапии олмесартана медоксомилом). При измерении АД традиционным методом дополнительное снижение среднего систолического/диастолического АД в конце интервала дозирования составляло в соответствии с 11/10 мм рт.ст. и 16/11 мм рт.ст. (по сравнению с начальными значениями).

Комбинированная терапия олмесартана медоксомилом и гидрохлоротиазидом оставалась эффективной в течение длительного периода лечения (1 год). В случае отмены олмесартана медоксомила (применявшегося как в комбинации с гидрохлоротиазидом, так и отдельно) рикошетной артериальной гипертензии не наблюдалось.

Влияние комбинированного препарата олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида на сердечно-сосудистые осложнения и смертность от них на сегодняшний день не известно.

#### Другая информация.

Совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II было исследовано в двух широкомасштабных, рандомизированных, контролируемых исследованиях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone и в комбинации с Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affas).

ONTARGET представляло собой исследование, проведенное с участием пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающееся признаками поражения органа-мишени. VA NEPHRON-D представляло собой исследование, проведенное с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Исследования не оказали значимого благоприятного влияния на исход почечных и/или сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от них, тогда как по сравнению с монотерапией повысился риск развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или гипотонии. Учитывая схожесть фармакодинамических свойств, данные результаты также применимы для других ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Совместное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказано пациентам с диабетической нефропатией.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) представляло собой исследование, проведенное с целью обнаружения положительного эффекта от добавления алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или обоими заболеваниями. Данное исследование было прервано ранее из-за повышенного риска нежелательных последствий. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и возникновение инсульта были более частыми в группе, принимавшей алискирен, чем в группе, принимавшей плацебо, и сообщения о нежелательных явлениях и серьезных нежелательных явлениях (гиперкалиемия, гипотензия и нарушения функции почек) были более частыми в группе, которая принимала алискирен, чем в группе плацебо.

Немеланомный рак кожи (НМРЖ). Имеющиеся данные эпидемиологических исследований показали связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и

развитием НМРЖ. Одно исследование охватывало популяцию из 71533 пациентов с базальноклеточной карциномой (БКК) и 8629 пациентов с плоскоклеточной карциномой (ПКК), которые сравнивались с 1430833 и 172462 участниками групп контроля соответственно. Применение высоких доз гидрохлоротиазида (совместно  $\geq 50000$  мг) связывалось со скорректированным соотношением шансов (СШ) 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95% ДИ : 3,68-4,31) для ПКК. Четкая взаимосвязь между совокупной дозой и ответом организма наблюдалась как для БКК, так и для ПКК. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (ПКК) и действием гидрохлоротиазида: 633 пациента с раком губы сравнивались с 63067 участниками контрольной группы с использованием стратегии выборки с учетом риска. Была продемонстрирована взаимосвязь между совокупной дозой и реакцией: скорректированная СШ составляла 2,1 (95 % ДИ: 1,7-2,6), что увеличивалось до СШ 3,9 (3,0-4,9) при применении высоких доз ( $\sim 25000$  мг) и СШ 7,7 (5,7-10,5) при самой высокой совокупной дозе ( $\sim 100000$  мг) (см. также раздел «Особенности применения»).

## **Фармакокинетика**

### Всасывание и распределение.

#### *Олмесартана медоксомил.*

Олмесартана медоксомил – это пролекарство. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олмесартан под действием эстераз в слизистой кишечника и в портальной крови во время всасывания из пищеварительного тракта. Ни в плазме, ни в продуктах выделения медоксомил олмесартана или боковая медоксомильная группа в неизменном состоянии не выявлялись. Средняя абсолютная биодоступность олмесартана в форме таблеток составила 25,6%. Средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) олмесартана в плазме крови достигается примерно через 2 ч после применения внутрь. При однократном применении внутрь в дозе до 80 мг концентрация олмесартана в плазме увеличивается примерно пропорционально дозе. Пища оказывает минимальное влияние на биодоступность олмесартана, поэтому медоксомил можно применять независимо от употребления пищи. Клинически значимых различий в фармакокинетике олмесартана у лиц разного пола не обнаружено. Олмесартан активно связывается с белками плазмы (99,7%), однако риск клинически значимых взаимодействий с другими препаратами вследствие конкуренции за связывание с белками плазмы невелик (подтверждение тому – отсутствие клинически значимого взаимодействия между олмесартаном медоксомилом и варфарином). С клетками крови олмесартан связывается в незначительной степени. Средний объем распределения после введения невелик

(16–29 л).

### *Гидрохлоротиазид.*

В случае применения внутри олмесартана медоксомила в комбинации с гидрохлоротиазидом медиана времени достижения С<sub>max</sub> гидрохлоротиазида в плазме крови составляло 1,5–2 часа. Гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови на 68%, а его мыслимый объем распределения составляет 0,83–1,14 л/кг.

### Биотрансформация и элиминация.

#### *Олмесартана медоксомил.*

Суммарный клиренс олмесартана для плазмы крови составляет примерно 1,3 л/час (коэффициент вариации 19%) и по сравнению с печеночным кровотоком (приблизительно 90 л/час) относительно невысокий. После однократного применения внутрь олмесартана медоксомила, меченного изотопом <sup>14</sup>C, 10–16% радиоактивной метки обнаруживались в моче (большая часть – в течение 24 часов после приема); оставшаяся радиоактивная метка обнаруживалась в кале. Учитывая, что системная биодоступность препарата составляет 25,6%, можно рассчитать, что всосавшийся олмесартан выводится как почками (приблизительно 40%), так и гепатобилиарной системой (приблизительно 60%). Вся радиоактивная метка, обнаруженная в продуктах выделения, находилась в составе олмесартана. Других значимых метаболитов обнаружено не было. В кишечно-печеночном круговороте олмесартан участия практически не участвует. Поскольку большая часть олмесартана выводится с желчью, применять его пациентам с обструкцией желчных протоков противопоказано. Конечный период полувыведения олмесартана после многократного применения внутренне изменяется в диапазоне от 10 до 15 г. Стационарное состояние достигалось после первых нескольких приемов; после 14 дней многократного применения дальнейшего накопления препарата не наблюдалось. Почечный клиренс составлял примерно 0,5–0,7 л/час и от дозы препарата не зависел.

#### *Гидрохлоротиазид.*

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется и почти полностью выводится в неизменном состоянии с мочой. После применения внутри приблизительно 60% дозы выводится в неизменном состоянии в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет около 250–300 мл/мин. Конечный период полувыведения – около 10–15 часов.

#### *Комбинация олмесартана медоксомила с гидрохлоротиазидом.*

В случае применения гидрохлоротиазида в комбинации с олмесартаном медоксомилом системная биодоступность первого снижается примерно на 20%, однако подобное снижение не имеет клинического значения. Фармакокинетика олмесартана при его применении в комбинации с гидрохлоротиазидом не изменяется.

#### Фармакокинетика в отдельных группах пациентов.

##### *Пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет).*

У пациентов пожилого возраста (65–75 лет), больных артериальной гипертензией, площадь под фармакокинетической кривой (AUC) олмесартана в стационарном состоянии была примерно на 35% выше, чем у пациентов младшего возраста, а у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет – примерно на 44% выше.

Учитывая имеющиеся данные, можно считать, что у лиц пожилого возраста (как здоровых, так и больных артериальной гипертензией) системный клиренс гидрохлоротиазида ниже, чем у здоровых добровольцев.

##### *Нарушение функции почек.*

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени AUC олмесартана в стационарном состоянии была соответственно на 62%, 82% и 179% выше, чем у здоровых добровольцев. Период полувыведения гидрохлоротиазида у пациентов с нарушением функции почек увеличен.

##### *Нарушение функции печени.*

После однократного применения внутрь AUC олмесартана у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести была соответственно на 6% и 65% выше, чем у здоровых добровольцев контрольной группы с такими же демографическими показателями. У здоровых добровольцев и у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести несвязанная фракция олмесартана через 2 ч после приема составляла в соответствии с 0,26%, 0,34% и 0,41%. После многократного применения средняя AUC олмесартана у пациентов с нарушениями функции печени средней степени тяжести была на 65% выше, чем у здоровых добровольцев контрольной группы с такими же демографическими показателями. Значения  $C_{max}$  олмесартана у пациентов с нарушениями функции печени и здоровых добровольцев были схожими. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени эффективность олмесартана медоксомила не определена. На фармакокинетику гидрохлоротиазида нарушение функции печени существенно не влияло.

##### *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*



Лекарственное средство колесевела, связывающего желчные кислоты

Одновременный прием 40 мг медоксомила олмесартана и 3750 мг гидрохлорида колесевела у здоровых добровольцев приводил к снижению  $C_{max}$  на 28% и к снижению AUC на 39% для олмесартана. Меньшее влияние, снижение  $C_{max}$  и AUC на 4% и 15% соответственно, наблюдалось, когда олмесартана медоксомил назначали за 4 часа до приема колесевелого гидрохлорида. Время полувыведения олмесартана снижалось на 50–52% независимо от того, назначались ли препараты совместно или прием олмесартана происходил за 4 часа до приема колесевела гидрохлорида.

#### *Доклинические данные по безопасности*

Токсическое влияние комбинации олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида оценивали в исследованиях с многократным пероральным введением препарата крысам и собакам (до 6 месяцев).

Как и при применении препарата отдельно, так и в случае применения с другими лекарственными средствами того же класса, токсическое воздействие данной комбинации направлено главным образом на почки. На фоне применения комбинации олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида наблюдались функциональные изменения почек (повышение азота мочевины и креатинина сыворотки). У крыс и собак, которым применяли комбинацию с высокими дозами компонентов, наблюдались дегенерация и регенерация почек, возможно из-за нарушений почечной гемодинамики (снижение почечного кровотока вследствие артериальной гипотензии в сочетании с гипоксией и дегенерацией канальцевых клеток). Кроме того, применение комбинации олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида приводило к снижению показателей эритроцитов (числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита) и уменьшению веса сердца у крыс. Данные результаты наблюдались и при применении других блокаторов АТ1-рецепторов и ингибиторов АПФ. Вероятно, они обусловлены фармакологическим действием медоксомила олмесартана в высоких дозах и не наблюдаются в случае применения препарата в рекомендованных терапевтических дозах.

В исследованиях генотоксического влияния комбинации олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида, а также этих компонентов отдельно никаких признаков клинически значимой генотоксичности не было обнаружено.

Канцерогенное влияние комбинации олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида не изучалось, поскольку в клинической практике признаков канцерогенного воздействия отдельных компонентов препарата не было выявлено.

У мышей и крыс, которым применяли олмесартану медоксомил в комбинации с гидрохлоротиазидом, признаков тератогенного воздействия не выявлено. Как и следовало ожидать для лекарственных средств данного класса, у крыс, которым применяли комбинацию олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида во время беременности, наблюдалось токсическое действие на плод, что проявлялось в значительном снижении массы тела плода (см. раздел «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

## **Показания**

Лечение эссенциальной гипертензии.

Комбинированный препарат Кардосал плюс предназначен для взрослых пациентов, у которых применение одного олмесартана медоксомила не обеспечивает снижение артериального давления до необходимого уровня.

## **Противопоказания**

Аллергическая реакция (гиперчувствительность) на действующие вещества, на любое из вспомогательных веществ или на другие производные сульфаниламидов (гидрохлоротиазид также является производным сульфаниламидов).

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин).

Устойчивая гипокалиемия, гиперкальциемия, гипонатриемия и клинически выраженная гиперурикемия.

Тяжелые нарушения функции печени, холестаза и обструктивные заболевания желчных путей. Беременность или планировка беременности.

Совместимое применение Кардосал плюс и препаратов, содержащих алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

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

Потенциально возможные взаимодействия связаны с применением как олмесартана медоксомила, так и гидрохлоротиазида.

Одновременное применение не рекомендуется

### *Препараты лития.*

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и иногда с блокаторами рецепторов ангиотензина II наблюдалось обратимое увеличение концентрации лития в сыворотке крови и его токсического действия. Кроме того, при наличии тиазидов почечный клиренс лития снижается, поэтому риск его токсического действия на фоне гидрохлоротиазида может увеличиваться. В связи с этим применение препарата Кардосал плюс в сочетании с литием не рекомендуется. У пациентов, которым эти препараты необходимо назначать одновременно, во время лечения рекомендуется тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

### Одновременное применение, требующее осторожности

#### *Баклофен.*

Может усиливаться гипотензивное действие.

#### *Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС).*

НПВС (например, ацетилсалициловая кислота (> 3 г/сут), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) могут ослаблять антигипертензивное действие тиазидных диуретиков и блокаторов рецепторов ангиотензина II. У некоторых пациентов с нарушениями функции почек (например у обезвоженных пациентов или пациентов пожилого возраста с заболеваниями почек) на фоне применения блокаторов рецепторов ангиотензина II одновременно с препаратами, ингибирующими циклооксигеназу, эти нарушения могут усиливаться, в частности может возникать острая почечная недостаточность, которая у в большинстве случаев носит обратимый характер. Поэтому указанные препараты в сочетании друг с другом следует назначать с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. Пациенты при этом должны употреблять достаточное количество жидкости. Кроме того, после начала комбинированной терапии и затем с регулярным интервалом функцию почек у пациентов следует контролировать.

### Одновременное применение, требующее особого внимания

#### *Амифостин.*

Может усиливаться антигипертензивное действие.

#### *Остальные гипотензивные средства.*

Антигипертензивный эффект препарата Кардосал плюс может усиливаться при его применении одновременно с другими препаратами, снижающими артериальное давление.

*Этиловый спирт, барбитураты, наркотические анальгетики и антидепрессанты.*

Могут усиливаться проявления ортостатической гипотензии.

Потенциально возможны взаимодействия с олмесартаном медоксомилом.

Одновременное применение не рекомендуется

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

Данные клинических испытаний показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), связанная с совместным применением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена, приводит к повышению частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалия. (в том числе ОПН), по сравнению с использованием одного средства, действующего на РААС.

*Лекарственные средства, влияющие на концентрацию калия в крови.*

Учитывая опыт применения других лекарственных средств, подавляющих ренин-ангиотензиновую систему, концентрация калия в сыворотке крови может увеличиваться при одновременном применении калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и других препаратов, способных повышать концентрацию калия в крови (таких как гепарин, АПФ). При назначении препарата Кардосал плюс одновременно с препаратами, которые влияют на уровень калия, рекомендуется контролировать сывороточную концентрацию калия.

*Лекарственное средство колесевела, связывающее желчные кислоты.*

Совместное применение колесевела гидрохлорида, связывающего желчные кислоты, уменьшает системное влияние и пиковую концентрацию олмесартана в плазме, а также снижает период полувыведения. Прием олмесартана медоксомила как минимум за 4 часа до приема колесевела гидрохлорида снижал эффект лекарственного взаимодействия. Следует рассмотреть возможность приема олмесартана медоксомила как минимум за 4 часа до приема колесевела гидрохлорида.

*Дополнительная информация.*

Отмечалось умеренное снижение биодоступности олмесартана медоксомила после лечения антацидами (магния-алюминия гидроксидом). Олмесартана медоксомил не оказывает значительного влияния на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина или фармакокинетику дигоксина. У здоровых добровольцев, принимавших олмесартан медоксомил одновременно с правостином, клинически значимых изменений фармакокинетики этих препаратов не отмечалось. В исследованиях *in vitro* клинически значимого угнетения олмесартаном активности изоферментов IA1/2, IA6, IC8/9, IC19, ID6, IE1 и IIIA4 цитохрома P450 у человека обнаружено не было; в отношении изоферментов цитохрома P450 у животных олмесартан либо оказывал незначительное индуцирующее действие, либо не оказывал никакого. Таким образом, клинически значимых взаимодействий между олмесартаном и лекарственными средствами, метаболизирующихся с участием указанных изоферментов семейства цитохрома P450, не ожидается.

Потенциально возможны взаимодействия с гидрохлоротиазидом.

Одновременное применение не рекомендуется

*Лекарственные средства, влияющие на концентрацию калия в крови.*

Гипокалиемическое действие гидрохлоротиазида может усиливаться при его одновременном применении с другими лекарственными средствами, вызывающими потерю калия и гипокалиемию (например с калийуретическими диуретиками, слабительными средствами, кортикостероидами, АКТГ, амфотерицином, карбенокситом). Поэтому применять гидрохлоротиазид одновременно с этими препаратами не рекомендуется.

Одновременное применение, требующее осторожности

*Соли кальция.*

За счет замедления экскреции кальция тиазидные диуретики могут увеличивать его концентрацию в сыворотке крови. Если необходимо применять препараты кальция, уровень его концентрации в сыворотке следует контролировать, а соответствующую дозу кальция – корректировать.

*Холестирамин и колестипол.*

На фоне применения анионообменной смолы всасывание гидрохлоротиазида замедляется.

*Сердечные гликозиды.*

Применение сердечных гликозидов приводит к тому, что гипокалиемия и гипомagneмия, вызываемые тиазидами, увеличивают риск аритмий.

Лекарственные средства, эффективность которых зависит от изменений концентрации калия в сыворотке крови. В случае применения препарата Кардосал плюс одновременно с лекарственными средствами, эффективность которых зависит от изменений концентрации калия в сыворотке крови (например с сердечными гликозидами и антиаритмическими средствами), а также с препаратами, вызывающими аритмию пируэтного типа (желудочковую тахикардию), в том числе с некоторыми антиаритмическими средствами, рекомендуется проводить регулярный контроль концентрации калия в сыворотке крови и ЭКГ:

- антиаритмические средства класса Ia (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);
- антиаритмические средства класса III (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);
- некоторые антипсихотические средства (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);
- другие (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин внутривенно, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин внутривенно).

*Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин).*

Гидрохлоротиазид может усиливать эффективность недеполяризующих релаксантов скелетных мышц.

*Антихолинергические средства (например, атропин и бипериден).*

Снижая моторику желудочно-кишечного тракта и скорость опорожнения желудка, антихолинергические средства могут повышать биодоступность тиазидных диуретиков.

*Антидиабетические лекарственные средства (пероральные препараты и инсулин).*

Терапия тиазидом может влиять на толерантность к глюкозе. Может быть необходима коррекция дозы сахароснижающих средств.

*Метформин.*

Метформин следует применять с осторожностью из-за риска развития лактоцидоза, вызванного функциональной почечной недостаточностью, иногда возникающей вследствие применения гидрохлортиазида.

*Бета-блокаторы и диазоксиды.*

Гипергликемическое действие бета-адреноблокаторов и диазоксида может усиливаться под влиянием тиазидов.

*Пресорные амины (например, норадреналин).*

Эффективность пресорных аминов может снижаться.

*Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).*

Поскольку гидрохлортиазид иногда вызывает увеличение концентрации мочевой кислоты в сыворотке, может потребоваться коррекция дозы урикозурических препаратов для лечения подагры. Кроме того, иногда необходимо увеличить дозу пробенецида или сульфинпиразона. В случае применения аллопуринола одновременно с тиазидом частота аллергических реакций на аллопуринол может увеличиваться.

*Амантадин.*

Тиазиды могут повышать риск развития побочных реакций, вызванных амантадином.

*Цитостатики (например, циклофосфамид, метотрексат).*

Тиазиды могут снижать выведение почками противоопухолевых препаратов и усиливать их угнетающее действие на костный мозг.

*Салицилат.*

При приеме салицилатов в высоких дозах гидрохлортиазид может усиливать их токсическое действие на центральную нервную систему.

*Метилдоп.*

В публикациях описаны частные случаи гемолитической анемии в результате применения гидрохлортиазида в комбинации с метилдопой.

*Циклоспорин.*

Одновременное применение тиазидов с циклоспорином может увеличивать риск гиперурикемии и осложнений, аналогичных подагре.

*Тетрациклин.*

Применение тиазидов одновременно с тетрациклином увеличивает риск уремии, вызванный тетрациклином. Доксциклин этот эффект, вероятно, не касается.

## **Особенности применения**

*Уменьшение объема циркулирующей крови.*

У пациентов с пониженным объемом циркулирующей крови и (или) низким уровнем натрия, обусловленным интенсивной терапией диуретиками, низкосолевой диетой, диареей или рвотой, может возникать клинически выраженная артериальная гипотензия, особенно после первого приема препарата. До начала применения препарата Кардосал плюс указанные выше явления следует устранить.

Другие явления, сопровождающиеся стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Пациенты, у которых сосудистый тонус и функция почек в значительной степени зависят от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, при тяжелой застойной сердечной недостаточности или патологии почек, включая стеноз почечной артерии), могут реагировать на другие препараты, влияющие на эту систему. , ощущая острую артериальную гипотензию, азотемию, олигурию или, в редких случаях, острую почечную недостаточность.

*Реноваскулярная гипертензия.*

Применение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии функционирующей почки связано с повышенным риском развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

*Нарушение функции почек и трансплантация почки.*

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) лекарственное средство Кардосал плюс противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Пациентам с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30 мл/мин, но 60 мл/мин) корректировать дозу препарата не нужно. Однако таким пациентам лекарственное средство Кардосал плюс следует применять с осторожностью, при этом рекомендуется периодически контролировать концентрацию калия, креатинина и мочевого



кислоты в сыворотке крови. У пациентов с нарушениями функции почек может возникать азотемия, вызванная тиазидными диуретиками. Если прогрессирующая почечная недостаточность становится очевидной, необходим тщательный пересмотр схемы лечения и возможно отмена диуретиков. Клинический опыт применения лекарственного средства Кардосал плюс пациентам, недавно перенесшим трансплантацию почки, отсутствует.

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирен увеличивает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе ОПН). Поэтому двойная блокада РААС на фоне одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакодинамика»).

Если терапия с двойной блокадой абсолютно необходима, то она должна проводиться только под наблюдением специалиста, а также на фоне тщательного наблюдения за функцией почек, уровнем электролитов и артериальным давлением.

Пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно применять ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

#### *Нарушение функции печени.*

Опыт применения олмесартана медоксомила пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствует. Кроме того, у пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени незначительные нарушения водно-электролитного баланса на фоне терапии тиазидами могут вызвать печеночную ком. По этой причине пациентам с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести препарат следует применять с осторожностью (см. «Способ применения и дозы»). Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, холестазом и обструкцией желчных протоков лекарственное средство Кардосал плюс противопоказан (см. разделы «Противопоказания», «Фармакокинетика»).

#### *Стеноз устья аорты и митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия.*

Как и в случае применения других вазодилататоров, олмесартана медоксомил с осторожностью назначают при стенозе устья аорты или митральном стенозе, а также при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии.

### *Первичный альдостеронизм.*

Пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные средства, подавляющие ренин-ангиотензиновую систему. Поэтому лекарственное средство Кардосал плюс таким пациентам не рекомендовано.

### *Метаболические и эндокринные эффекты.*

Препараты группы тиазидов могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе. Пациентам с сахарным диабетом следует корректировать дозу инсулина или пероральных сахароснижающих средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Применение тиазидов может способствовать развитию скрытого сахарного диабета.

На фоне приема тиазидных диуретиков могут возникать побочные реакции, как повышение уровня холестерина и триглицеридов. В ряде случаев применение тиазидов может способствовать развитию гиперурикемии или подагры.

### *Электролитные нарушения.*

Как и в случае применения любых диуретиков, при применении гидрохлортиазида следует с определенным интервалом контролировать сывороточный концентрации электролитов. Препараты группы тиазидов, в том числе гидрохлортиазид, могут вызывать нарушение водно-электролитного баланса (в том числе гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Признаками нарушений водно-электролитного баланса являются: сухость во рту, жажда, слабость, длительный сон, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная утомляемость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и нарушения со стороны пищеварительного тракта, в частности и рвота (см. «Побочные реакции»). Риск развития гипокалиемии наиболее высок при циррозе печени, резком увеличении диуреза, недостаточном приеме электролитов внутрь, а также при применении кортикостероидов и АКТГ в качестве сопутствующих препаратов (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). С другой стороны, в результате блокады рецепторов ангиотензина II (AT1) олмесартана медоксомилом, входящего в состав препарата Кардосал® плюс, возможна гиперкалиемия, особенно у пациентов с нарушениями функции почек и/или с сердечной недостаточностью, а также у пациентов с сахарным диабетом. Пациентам этой группы концентрацию калия в сыворотке крови следует контролировать должным образом. Препарат Кардосал плюс следует с осторожностью применять одновременно с препаратами калия,

калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими препаратами, которые могут повышать концентрацию калия в крови (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий). Данных о том, что олмесартана медоксомил может ослаблять или предотвращать гипонатриемию, вызываемую диуретиками, нет. Дефицит хлоридов, как правило, характеризуется низкой степенью тяжести и не требует специального лечения. Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой и вызывать легкое и мимолетное повышение его концентрации в сыворотке крови при отсутствии каких-либо нарушений метаболизма кальция. Гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом паратиреотоксикозе. Перед исследованием функции паращитовидных желез тиазиды следует отменить. Тиазиды усиливают выведение с мочой магния, что может приводить к гипомagneмии. У пациентов с отеками может в жаркую погоду возникать гипонатриемия разбавления.

#### *Препараты лития.*

Как и другие лекарственные средства, содержащие блокаторы рецепторов ангиотензина II в комбинации с тиазидом, препарат Кардосал плюс не рекомендуется применять одновременно с препаратами лития (см. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий).

#### *Спру-образная энтеропатия.*

В очень редких случаях сообщали о тяжелой хронической диарее со значительной потерей массы тела, развившейся через несколько месяцев или лет после начала лечения у пациентов, принимавших олмесартан; причиной ее возникновения есть, вероятно, местная отсроченная реакция гиперчувствительности. Результаты биопсии слизистой кишечника у таких пациентов часто демонстрировали атрофию кишечных ворсинок. Если данные симптомы возникнут у пациента при лечении олмесартаном и если можно исключить другую вероятную этиологию, терапию олмесартаном следует немедленно отменить и не следует восстанавливать. Если диарея не исчезнет в течение одной недели после окончания приема лекарственного средства, следует обратиться к специалисту (например, к гастроэнтерологу).

#### *Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома.*

Гидрохлортиазид является сульфонамидом и может вызывать реакции идиосинкразии, приводящие к хориоидальному выпоту с дефектом зрительного поля, острой переходной миопии и острым приступом закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое развитие близорукости или появление боли в глазах и, как правило, возникают в течение промежутка времени от

нескольких часов до нескольких недель после начала лечения. Нелеченный приступ острой закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь следует как можно скорее отменить гидрохлоротиазид. Если внутриглазное давление не поддается контролю, может возникнуть необходимость принятия решения о немедленном терапевтическом или хирургическом лечении. Фактором риска развития закрытоугольной глаукомы может быть наличие в анамнезе аллергии на сульфонамиды или пенициллины.

Немеланомный рак кожи (НМРЖ). В двух эпидемиологических исследованиях, выполненных на основе данных датского национального реестра онкологических заболеваний, с увеличением совокупной дозы гидрохлоротиазида наблюдалось повышение риска развития НМРЖ (базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПКК)). Фотосенсибилизирующие эффекты гидрохлоротиазида могут выступать как возможный механизм развития НМРЖ.

Пациентам, принимающим гидрохлоротиазид, следует сообщить о риске развития НМРЖ и рекомендовать регулярно проверять свою кожу на наличие каких-либо новых повреждений и сразу уведомлять о любых подозрительных поражениях кожи. С целью минимизации риска возникновения рака кожи пациентам следует рекомендовать такие возможные профилактические меры, как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей и надлежащая защита по такому воздействию. Подозрительные поражения кожи следует немедленно обследовать, в том числе посредством гистологических исследований образцов, полученных путем биопсии. У пациентов, перенесших НМРЖ в прошлом, также может возникнуть необходимость пересмотра применения гидрохлоротиазида (см. также раздел «Побочные реакции»).

#### *Этнические отличия.*

Как и в случае применения других блокаторов рецепторов ангиотензина II, антигипертензивное действие олмесартана медоксомила у представителей негроидной расы выражено несколько слабее, чем у представителей других рас (возможно, потому, что у представителей негроидной расы чаще встречается низкий уровень ренина).

#### *Антидопинговый тест.*

Входящий в состав этого препарата гидрохлоротиазид может давать псевдоположительный результат в антидопинговом тесте.

#### *Беременность.*

Кардосал плюс противопоказан беременным или женщинам, которые планируют забеременеть. Если беременность подтверждается во время лечения лекарственным средством Кардосал плюс, лечение следует немедленно прекратить и в случае необходимости, лекарственное средство заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению в период беременности.

*Другие меры предосторожности.*

Чрезмерное снижение АД у пациентов с генерализованным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца или ишемическим поражением головного мозга может привести к инфаркту миокарда или инсульта.

Риск аллергических реакций на гидрохлоротиазид выше у пациентов с аллергией или бронхиальной астмой в анамнезе, однако, такие реакции могут возникать и у пациентов без таких заболеваний в анамнезе.

По данным научной литературы, диуретики тиазидового ряда могут вызвать обострение или активацию системной красной волчанки.

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому его не следует назначать пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или нарушением всасывания глюкозы и галактозы.

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

Препарат Кардосал плюс может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами. Иногда у больных, применяющих антигипертензивные средства, может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость, в результате чего может снижаться реакция.

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

Беременность.

*Олмесартана медоксомил.*

Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II противопоказано беременным или женщинам, планирующим беременность.

Эпидемиологические данные, касающиеся риска тератогенного действия, обусловленного применением блокаторов рецепторов ангиотензина II в I триместре беременности, не позволяют сделать определенных выводов, однако

незначительное увеличение риска не исключено. В контролируемых эпидемиологических исследованиях никаких данных, касающихся риска тератогенного действия блокаторов рецепторов ангиотензина II, не было получено, однако нельзя исключить, что на фоне применения препаратов этого класса риск аналогичного действия может увеличиваться. За исключением случаев, когда блокаторы рецепторов ангиотензина II применяются по жизненно важным причинам, пациенткам, которые планируют беременность, рекомендуется перейти на другие гипотензивные средства, безопасность которых при беременности доказана. В случае диагностирования беременности блокаторы рецепторов ангиотензина II следует немедленно отменить и при необходимости начать лечение другими препаратами.

Установлено, что в случае применения блокаторов рецепторов ангиотензина II во время II и III триместр беременности не исключено появление эффектов фетотоксичности (ухудшение почечной функции, олигогидрамнион, замедление оссификаций костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гиперемия).

В случае если блокаторы рецепторов ангиотензина II применялись во II триместре беременности, рекомендуется провести УЗИ по функции почек и развитию черепа у плода.

За новорожденными, матери которых применяли блокаторы рецепторов ангиотензина II, следует внимательно наблюдать по поводу возникновения артериальной гипотензии.

#### *Гидрохлоротиазид.*

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно в I триместре, ограничен. Результатов экспериментальных исследований на животных недостаточно. Гидрохлоротиазид проникает через плаценту. Учитывая механизм действия гидрохлоротиазида, его применение во II и III триместрах беременности может вызвать нарушение фетоплацентарного кровотока и вредно действовать на плод и новорожденного, вызывая желтуху, электролитные нарушения и тромбоцитопению.

Гидрохлоротиазид не предназначен для лечения водянки у беременных, артериальной гипертензии беременных или преэклампсии, поскольку он может вызвать уменьшение объема плазмы и гипоперфузию плаценты и при этом не приносить должной пользы для лечения заболевания.

Гидрохлоротиазид также не рекомендуется применять для лечения эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением тех частных случаев,

когда нельзя назначать другие препараты.

Комбинированное лекарственное средство олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид.

Кардосал плюс противопоказан беременным или женщинам, которые планируют беременность.

Период кормления грудью.

*Олмесартана медоксомил.*

Информация о применении препарата Кардосал плюс во время кормления грудью до сих пор отсутствует, поэтому кормящим грудью препарат назначать не следует. Вместо него можно применять другие препараты, безопасность которых в период кормления грудью доказана, особенно при кормлении грудью новорожденных или недоношенных детей.

*Гидрохлоротиазид.*

Гидрохлоротиазид в небольших количествах попадает в грудное молоко. Высокие дозы тиазидов, вызывающие интенсивный диурез, могут ингибировать образование молока. Если его применение крайне необходимо, кормление грудью следует прекратить.

Применять препарат Кардосал плюс в период кормления грудью не рекомендуется. При применении лекарственного средства Кардосал плюс при кормлении грудью доза должна быть максимально низкой.

## **Способ применения и дозы**

*Взрослые.*

Кардосал плюс не является препаратом первого выбора. Он предназначен для пациентов, у которых применение одного только олмесартана медоксомила в дозе 20 мг не обеспечивает требуемого уровня АД.

Таблетки препарата Кардосал плюс принимают 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

При наличии клинических показаний допускается перевод пациента с монотерапии олмесартана медоксомилом в дозе 20 мг сразу на комбинированный препарат, однако при этом следует учитывать тот факт, что максимальное гипотензивное действие олмесартана медоксомила достигается через 8 недель после начала лечения.

Рекомендуется титровать дозу каждого из компонентов.

Олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид в дозе 20/12,5 мг можно назначать пациентам, у которых применение одного только олмесартана медоксомила в дозе 20 мг не обеспечивает достижение необходимого уровня АД.

Олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид в дозе 20/25 мг можно назначать пациентам, у которых применение олмесартана медоксомила/гидрохлоротиазида в дозе 20/12,5 мг не обеспечивает достижение необходимого уровня АД.

*Пациенты пожилого возраста (возраст от 65 лет).*

Пациентам пожилого возраста комбинированный препарат рекомендуется применять в той же дозе, что и взрослым пациентам.

*Нарушение функции почек.*

При применении препарата Кардосал плюс пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) рекомендуется периодически контролировать функцию почек. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) Кардосал плюс противопоказан.

*Нарушение функции печени.*

Пациентам с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести Кардосал плюс следует применять с осторожностью. Пациентам с нарушениями функции печени средней степени тяжести олмесартана медоксомил рекомендуется применять в начальной дозе 10 мг 1 раз в сутки, а максимальная доза не должна превышать 20 мг 1 раз в сутки. Пациентам с нарушениями функции печени, которые уже принимают диуретические средства или другие антигипертензивные средства, рекомендуется тщательно контролировать АД и функцию почек. Опыт применения олмесартана медоксомила пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствует. Пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени, а также с холестаазом и обструкцией желчных протоков Кардосал плюс противопоказан.

*Дети.*

Безопасность и эффективность применения Кардосал плюс детям (до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

*Способ применения.*



Таблетки проглатывают целиком, запивая достаточным количеством жидкости (например стаканом воды). Таблетки не следует разжевывать. Препарат рекомендуется принимать ежедневно в одно и то же время.

## **Дети**

Безопасность и эффективность применения Кардосал плюс детям (до 18 лет) не установлены. Данные отсутствуют.

## **Передозировка**

Специальная информация, касающаяся симптомов или лечения передозировки препарата Кардосал плюс отсутствует.

За пациентом следует тщательно наблюдать и проводить симптоматическое поддерживающее лечение. Лечение симптоматическое и зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и степени тяжести симптомов. Могут быть рекомендованы рвотные средства и/или промывание желудка. При лечении передозировки иногда рекомендуется активированный уголь. Следует регулярно контролировать уровень электролитов и креатинина в сыворотке крови. При артериальной гипотензии пациента следует положить в горизонтальное положение и быстро провести внутривенную инфузию изотонического раствора хлорида натрия.

Вероятными проявлениями передозировки олмесартана медоксомилом является артериальная гипотензия и тахикардия, кроме того, может возникать брадикардия. Передозировка гидрохлоротиазидом сопровождается электролитными нарушениями (гипокалиемией, гипохлоремией) и обезвоживанием, обусловленным чрезмерным диурезом. Наиболее частыми проявлениями передозировки является тошнота и сонливость. Гипокалиемия может вызвать мышечные спазмы и/или усиливать аритмию, возникающую в результате применения сопутствующих препаратов (сердечных гликозидов или некоторых антиаритмических средств).

Выводится ли олмесартан или гидрохлоротиазид при гемодиализе, неизвестно.

## **Побочные реакции**

Чаще при применении препарата возникают такие побочные реакции, как головные боли (2,9%), головокружение (1,9%), повышенная утомляемость (1,0%).

Гидрохлоротиазид может вызвать или усугублять гиповолемию, что может приводить к нарушению электролитного баланса (см. раздел «Особенности

применения»).

В клинических исследованиях, в которых принимали участие 1155 пациентов, принимавших олмесартану медоксомил/гидрохлоротиазид в дозах 20/12,5 мг или 20/25 мг, и 466 пациентов, получавших плацебо (продолжительность применения препаратов составляла до 21 месяца), общая побочных реакций на фоне комбинированной терапии олмесартана медоксомилом/гидрохлоротиазидом была примерно такой же, что и на фоне применения плацебо. Частота случаев отмены препарата в связи с побочными реакциями в группе олмесартана медоксомила/гидрохлоротиазида 20/12,5–20/25 мг (2%) и в группе плацебо (3%) также была примерно одинаковой. В целом, частота побочных реакций на фоне комбинированной терапии олмесартана медоксомилом/гидрохлоротиазидом (по сравнению с плацебо) не зависела от возраста (больные до 65 лет по сравнению с больными возрастом от 65 лет), пола или расы пациентов, хотя головокружение у пациентов лет возникало несколько чаще.

Кроме того, безопасность препарата при применении высоких доз изучалась в клинических исследованиях, в которых принимали участие 3709 пациентов, принимавших олмесартан медоксомил в комбинации с гидрохлоротиазидом в дозах 40 мг/12,5 мг и 40 мг/25 мг. Побочные реакции, которые наблюдались при проведении клинических исследований, в постмаркетинговых исследованиях или информация о которых была получена по спонтанным сообщениям, а также побочные реакции, которые наблюдались при применении отдельных компонентов препарата – олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида – приведены в таблице ниже.

Для классификации частоты побочных реакций использовалась следующая терминология: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить исходя из имеющихся данных).

Органы и системы по MedDRA	Побочные реакции	Частота		
		Кардосал® плюс	Олмесартан	Гидр
Инфекционные и паразитарные заболевания	Сиолденит			Редк

Доброкачественные, злокачественные и неидентифицированные новообразования (в том числе кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточный рак)			Неизв.
Со стороны кроветворной и лимфатической систем	Апластическая анемия			Редк
	Угнетение костного мозга			Редк
	Гемолитическая анемия			Редк
	Лейкопения			Редк
	Нейтропения/агранулоцитоз			Редк
	Тромбоцитопения		Нечасто	Редк
Со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции		Нечасто	Нечаст
Нарушения питания и обмена веществ	Анорексия			Нечаст
	Глюкозурия			Част
	Гиперкальциемия			Част
	Гиперхолестеринемия	Нечасто		Дуж
	Гипергликемия			Част
	Гиперкалиемия		Редко	

Гипертриглицеридемия	Нечасто	Часто	Дуже часто	
Гиперурикемия	Нечасто	Часто	Дуже часто	
Гипохлоремия			Часто	
Гипохлоремический алкалоз			Очень редко	
Гипокалиемия			Часто	
Гипомагниемия			Часто	
Гипонатриемия			Часто	
Гиперамилаземия			Часто	
Со стороны психики	Апатия			Редко
	Депрессия			Редко
	Беспокойство			Редко
	Нарушение сна			Редко
Со стороны нервной системы	Запутанность сознания			Часто
	Судороги			Редко
	Нарушения сознания, например утрата сознания	Редко		

Ощущение головокружения/головокружения	Часто	Часто	Часто	
Головная боль	Часто	Часто	Редко	
Потеря аппетита			Нечасто	
Парестезии			Редко	
Постуральное головокружение	Нечасто			
Сонливость	Нечасто			
Обморок	Нечасто			
Со стороны органов зрения	Снижение слезоотделения			Редко
	Преходящая размытость зрения			Редко
	Усиление существующей миопии			Нечасто
	Острая миопия, острая закрытоугольная глаукома			Неизв.
	Хориоидальный выпот			Неизв.
	Ксантопсия			Редко
Со стороны органов слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто	Нечасто	Редко
Со стороны сердца	Стенокардия		Нечасто	

Нарушение ритма сердца			Редко	
Пальпитация	Нечасто			
Со стороны сосудов	Эмболия			Редко
	Артериальная гипотензия	Нечасто	Редко	
	Некротизирующий ангиит (васкулит)			Редко
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто		Нечасто
	Тромбоз			Редко
Со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения.	Бронхит		Часто	
	Кашель	Нечасто	Часто	
	Отдышка			Редко
	Интерстициальная пневмония			Редко
	Фарингит		Часто	
	Отек легких			Редко
	Дыхательная недостаточность			Нечасто
	Ринит		Часто	

Со стороны пищеварительного тракта	Боль в области живота	Нечасто	Часто	Част
	Запор			Част
	Диарея	Нечасто	Часто	Част
	Раздражение слизистой желудка			Част
	Диспепсия	Нечасто	Часто	
	Гастроэнтерит		Часто	
	Метеоризм			Част
	Тошнота	Нечасто	Часто	Част
	Панкреатит			Редк
	Паралитическая кишечная непроходимость			Очен
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Част
	Спру-подобная энтеропатия		Очень редко	
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Острый холецистит			Редк
	Желтуха (на фоне внутрипеченочного холестаза)			Редк

Со стороны кожи и  
подкожно-жировой  
ткани

Аллергический дерматит		Нечасто	
Анафилактические кожные проявления			Редко
Ангионевротический отек	Редко	Редко	
Реакции типа кожных проявлений системной красной волчанки			Редко
Экзема	Нечасто		
Эритема			Нечасто
Экзантема		Нечасто	
Реакции фотосенсибилизации			Нечасто
Зуд		Нечасто	Нечасто
Геморрагическая сыпь (пурпура)			Нечасто
Сыпь	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Обострение кожной формы системной красной волчанки			Редко
Токсичный эпидермальный некролиз			Редко



Крапивница	Редко	Нечасто	Нечасто	
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной	Артралгия	Нечасто		
	Артрит		Часто	
	Боль в спине	Нечасто	Часто	
	Судороги мышц	Нечасто	Редко	
	Слабость в мышцах			Редко
	Миалгия	Нечасто	Нечасто	
	Боль в конечностях	Нечасто		
	Парез			Редко
	Боль в костях		Часто	
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Острая почечная недостаточность	Редко	Редко	
	Гематурия	Нечасто	Часто	
	Интерстициальный нефрит			Редко
	Почечная недостаточность		Редко	
	Дисфункция почек			Редко
	Инфекция мочевых путей		Часто	

Со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто		Нечасто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Слабость	Часто	Нечасто	
	Боль в груди	Часто	Часто	
	Отек лица		Нечасто	
	Утомляемость	Часто	Часто	
	Чувство жара			Редко
	Гриппоподобные симптомы		Часто	
	Сонливость		Редко	
	Недомогание	Редко	Нечасто	
	Боль		Часто	
	Периферический отек	Часто	Часто	
Результаты дополнительных исследований	Повышение активности аланинаминотрансферазы	Нечасто		
	Повышение активности аспаратаминотрансферазы	Нечасто		
	Повышение активности креатинфосфокиназы в крови		Часто	

Гиперкальциемия	Нечасто		
Гиперкреатининемия	Нечасто	Редко	Часто
Гиперглюкоземия	Нечасто		
Снижение уровня гематокрита крови	Редко		
Гипогемоглобинемия	Редко		
Гиперлипидемия	Нечасто		
Гипокалиемия	Нечасто		
Гиперкалиемия	Нечасто		
Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто	Часто	Часто
Повышение уровня азота мочевины в крови	Редко		
Гиперурикемия	Редко		
Повышение уровня гаммаглутамилтрансферазы	Нечасто		
Повышение уровня ферментов печени		Часто	

Были сообщения о нескольких случаях рабдомиолиза, находившегося во временной связи с применением блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Немеланомный рак кожи (НМРЖ): на основании доступных данных эпидемиологических исследований обнаружена связь между совокупной дозой гидрохлоротиазида и НМРЖ (см. также разделы «Особенности применения» и «Фармакодинамика»).

*Сообщения о подозреваемых побочных реакциях.*

Очень важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации препарата. Это позволяет непрерывно наблюдать за соотношением польза/риск лекарственного средства. Работники отрасли здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

### **Срок годности**

5 лет. Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

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

### **Упаковка**

По 14 таблеток, покрытых плёночной оболочкой, в блистере; по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ.

Менарини-фон Хейден ГмбХ.

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

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

Лейпциггер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Германия.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).