ЛП-№(007958)-(РГ-RU) от 04.12.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Кардосал® плюс

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Кардосал® плюс

Международное непатентованное или группировочное наименование: гидрохлоротиазид + олмесартана медоксомил.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку

Таблетки 12,5 мг + 20 мг

Ядро

Действующие вещества:

гидрохлоротиазид – 12,5 мг,

олмесартана медоксомил – 20 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип PH-101), гипролоза (с низкой степенью замещения), лактозы моногидрат, гипролоза, магния стеарат.

Оболочка

Опадрай 02A22352 [гипромеллоза, 2910, тальк, титана диоксид (E 171), краситель железа оксид желтый (E 172), краситель железа оксид красный (E 172)].

Таблетки 25 мг + 20 мг

Ядро

Действующие вещества:

гидрохлоротиазид – 25 мг,

олмесартана медоксомил – 20 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип PH-101), гипролоза (с низкой степенью замещения), лактозы моногидрат, гипролоза, магния стеарат.

Оболочка

Опадрай 02A24576 [гипромеллоза, 2910, тальк, титана диоксид (E 171), краситель железа оксид желтый (E 172), краситель железа оксид красный (E 172)].

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Описание

Таблетки 12,5 мг + 20 мг

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, розово-желтого цвета с оттиском «С22» на одной стороне. Вид на изломе: белого цвета.

Таблетки 25 мг + 20 мг

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета с оттиском «С24» на одной стороне. Вид на изломе: белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ: C09DA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Кардосал® плюс – это комбинированный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) (олмесартана медоксомил) и тиазидный диуретик (гидрохлоротиазид). Комбинация двух действующих веществ обладает аддитивным антигипертензивным действием, вследствие чего артериальное давление (АД) снижается в большей степени, чем при приеме каждого из них в отдельности.

При приеме препарата Кардосал® плюс один раз в сутки достигается эффективное и равномерное снижение АД в течение 24 часов.

Гидрохлоротиазид

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.

В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Немеланомный рак кожи

На основании доступных данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, наблюдалась взаимосвязь между суммарной дозой гидрохлоротиазида (ГХТ) и немеланомным раком кожи. В одно исследование входила выборка из 71 533 случаев базальноклеточного рака кожи (БКРК) и 8629 случаев плоскоклеточного рака кожи (ПКРК), соотнесенная с контрольной выборкой из 1 430 833 случаев и 172 462 случаев, соответственно. Применение ГХТ в высоких дозах (суммарная доза ≥ 50 000 мг) было ассоциировано со скорректированным ОШ 1,29 (95 % ДИ: 1,23–1,35) для БКРК и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) для ПКРК. Четкая взаимосвязь между суммарной дозой и риском возникновения рака кожи прослеживалась как для БКРК, так и для ПКРК. В другом исследовании была продемонстрирована потенциальная связь между применением ГХТ и развитием рака губы (ПКРК): 633 случая рака губы сопоставили с контрольной выборкой из 63 067 участников с использованием стратегии случайной выборочной совокупности. Взаимосвязь между суммарной дозой и риском возникновения рака кожи выявлена при скорректированном ОШ 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6), при этом ОШ возрастало до 3,9 (3,0–4,9) при применении высокой дозы (~ 25 000 мг) и до 7,7 (5,7–10,5) для наивысшей суммарной дозы (~ 100 000 мг) (см. также раздел «Особые указания»).

Олмесартана медоксомил

Олмесартана медоксомил является мощным специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1). Ангиотензин II является первичным вазоактивным гормоном ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и играет значимую роль в патофизиологии артериальной гипертензии. Эффекты ангиотензина II включают вазоконстрикцию, увеличение синтеза и секреции альдостерона, стимуляцию сердечной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

деятельности и повышение реабсорбции натрия в почках. Олмесартана медоксомил препятствует связыванию ангиотензина II с AT_1-рецепторами в тканях, включая гладкие мышцы сосудов и надпочечники и тем самым блокирует его сосудосуживающее действие и ангиотензин II-зависимую выработку альдостерона. Действие олмесартана медоксомила не зависит от источника и пути синтеза ангиотензина II. Специфический антагонизм олмесартана медоксомила в отношении рецепторов ангиотензина II (типа AT_1) приводит к увеличению активности ренина, ангиотензина I и II в плазме крови, а также уменьшению плазменной концентрации альдостерона.

При артериальной гипертензии олмесартана медоксомил вызывает дозозависимое продолжительное снижение АД. Нет данных о развитии артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата, тахифилаксии во время длительного лечения или «рикошетной» артериальной гипертензии вследствие резкой отмены препарата.

Однократный прием олмесартана медоксомила обеспечивает эффективное и равномерное снижение АД в течение 24 часов. В случае непрерывного лечения максимальное снижение АД достигается через 8 недель после начала терапии, при этом существенный антигипертензивный эффект наблюдается уже через 2 недели лечения.

Влияние олмесартана медоксомила на смертность и частоту осложнений не установлено.

В рандомизированном исследовании ROADMAP с участием 4447 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, нормоальбуминурией и по меньшей мере одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска было показано, что применение олмесартана медоксомила (в дополнение к другим гипотензивным средствам, за исключением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или других АРА II) сопровождалось значительным снижением риска развития микроальбуминурии.

Результатом комбинированной терапии гидрохлоротиазидом и олмесартана медоксомилом является потенцирование антигипертензивного эффекта, который зависит от дозы каждого активного компонента препарата.

В контролируемых клинических исследованиях был выявлен выраженный антигипертензивный эффект данной комбинации, который превышал эффект каждого из компонентов в отдельности, а также эффект плацебо. Комбинированная терапия хорошо переносится пациентами. Комбинированная терапия гидрохлоротиазидом и олмесартана медоксомилом оставалась эффективной на протяжении длительного периода лечения (1 год). В случае отмены олмесартана медоксомила (применяемого как в комбинации с гидрохлоротиазидом, так и без) «рикошетной» артериальной гипертензии не наблюдалось. Возраст и пол пациентов не оказывали клинически значимого влияния на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

эффективность комбинированной терапии гидрохлоротиазидом и олмесартана медоксомилом.

Фармакокинетика

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5–2,5 часа. На максимуме диуретической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Выведение

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилой возраст (65 лет и старше)

Из имеющихся данных следует, что системный клиренс гидрохлоротиазида как у здоровых пожилых добровольцев, так и у пожилых пациентов с артериальной гипертензией снижен по сравнению с добровольцами более молодого возраста.

Нарушение функции почек

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин–20,7 часов.

Нарушение функции печени

Наличие печеночной недостаточности не оказывает значимого влияния на фармакокинетику гидрохлоротиазида.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Олмесартана медоксомил

Всасывание и распределение

Олмесартана медоксомил является пролекарством. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олмесартан под действием ферментов (эстераз) в слизистой оболочке кишечника и в портальной крови во время абсорбции из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность олмесартана медоксомила при приеме внутрь в форме таблеток составляет в среднем 25,6 %. Максимальная концентрация (C_{max}) олмесартана в плазме крови в среднем достигается через 2 часа после приема олмесартана медоксомила внутрь и возрастает приблизительно линейно с увеличением однократной дозы до 80 мг. Прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность олмесартана, поэтому олмесартана медоксомил можно принимать независимо от приема пищи. Клинически значимых различий в фармакокинетических показателях олмесартана в зависимости от пола не выявлено.

Олмесартан обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови (99,7 %), но потенциал развития клинически значимых лекарственных взаимодействий в результате вытеснения из связи с белками между олмесартаном и другими лекарственными средствами, характеризующимися высокой степенью связывания с белками плазмы крови при их одновременном применении, является низким (подтверждением тому служит отсутствие клинически значимого взаимодействия между олмесартаном и варфарином). Связь олмесартана с клетками крови незначительна. Средний объем распределения после внутривенного введения низкий (16–29 л).

Метаболизм

Общий плазменный клиренс обычно составляет 1,3 л/ч (коэффициент вариации – 19 %) и является относительно низким по сравнению с печеночным кровотоком (примерно 90 л/ч).

Выведение

Выведение олмесартана осуществляется двумя путями: приблизительно 40 % выводится через почки, около 60 % – с желчью. Выводится в виде олмесартана, других метаболитов не было обнаружено. Кишечно-печеночная рециркуляция олмесартана минимальна. Поскольку большая часть олмесартана медоксомила метаболизируется в печени, его применение у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Период полувыведения олмесартана составляет 10–15 часов. Равновесное состояние достигается после приема нескольких первых доз препарата и после 14 дней повторного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

применения, дальнейшая кумуляция не наблюдается. Почечный клиренс составляет приблизительно 0,5–0,7 л/ч и не зависит от дозы препарата.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилой возраст (65 лет и старше)

У пациентов пожилого (65–75 лет) и старческого возраста (75 лет и старше) с артериальной гипертензией площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для олмесартана в равновесном состоянии была больше на 35 % и приблизительно на 44 % соответственно по сравнению с более молодыми пациентами, что может быть частично связано с возрастным снижением функции почек.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести AUC в равновесном состоянии для олмесартана увеличивается приблизительно на 62 %, 82 % и 179 %, соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степеней тяжести после однократного приема внутрь значения AUC для олмесартана были на 6 % и 65 % выше соответственно по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная фракция олмесартана через 2 часа после однократного приема внутрь у здоровых добровольцев**,** у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести составляла 0,26 %, 0,34 % и 0,41 % соответственно. При многократном приеме внутрь AUC для олмесартана у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести была на 65 % выше, чем у здоровых добровольцев из группы контроля. Средние значения C_{max} олмесартана у пациентов с печеночной недостаточностью и здоровых добровольцев были сходны. Фармакокинетика олмесартана медоксомила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) не изучалась.

Показания к применению

Препарат Кардосал® плюс показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Противопоказания

- гиперчувствительность к олмесартана медоксомилу, гидрохлоротиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата (см. раздел «Состав»);
- почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин), состояние после трансплантации почки (нет опыта клинического применения);
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью) (риск развития печеночной комы), обструкция желчевыводящих путей и холестаз;
- рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы;
- одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- первичный гиперальдостеронизм;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- бронхиальная астма;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV функциональный класс по классификации NYHA);
- цереброваскулярные заболевания;
- стеноз аортального или митрального клапана;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд – Пью);
- почечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (КК более 30 мл/мин, но менее 60 мл/мин.);
- вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки);
- сахарный диабет, подагра;
- гиперкалиемия;
- нарушения водно-электролитного баланса, включая гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз;
- заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка;
- при угнетении костномозгового кроветворения;
- состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК), в том числе диарея, рвота, соблюдение диеты с ограничением соли;
- предшествующая терапия диуретиками;
- одновременное применение с препаратами лития;
- одновременное применение с ингибиторами АПФ или с препаратами, содержащими алискирен (см. раздел «Противопоказания»);
- прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангинотензин-альдостероновой системы;
- применение у пациентов негроидной расы;
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- гипокалиемия;
- гиперкальциемия;
- гиперурикемия;
- увеличение длительности интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ);
- одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ;
- одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов;
- гиперпаратиреоз;
- пожилой возраст;
- немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Гидрохлоротиазид

Беременность

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида во время беременности противопоказано. Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), так как он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности.

Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Период грудного вскармливания

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Олмесартана медоксомил

Беременность

Опыт применения олмесартана медоксомила у беременных отсутствует. Однако ввиду имеющихся сообщений о тяжелом тератогенном действии лекарственных средств, действующих на РААС, препарат Кардосал® плюс противопоказан к применению при беременности. В случае планирования или наступления беременности во время терапии препаратом Кардосал® плюс препарат необходимо отменить как можно раньше.

Пациенток, планирующих беременность, рекомендуется перевести на гипотензивные препараты других групп, безопасность применения которых при беременности доказана,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

за исключением случаев, когда препарат Кардосал® плюс применяется по жизненным показаниям.

Период грудного вскармливания

В настоящее время неизвестно, проникает ли олмесартана медоксомил в грудное молоко, поэтому применение препарата Кардосал® плюс в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости назначения препарата кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Таблетки препарата Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, 1 раз в сутки, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды).

Перед назначением комбинированного препарата Кардосал® плюс рекомендуется предварительный подбор дозы каждого из действующих веществ в отдельности (то есть, олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида).

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 антигипертензивное действие олмесартана медоксомила достигается через 8 недель после начала лечения.

Рекомендуемая доза

Ежедневно по 1 таблетке препарата Кардосал® плюс, содержащего 20 мг олмесартана медоксомила и 12,5 мг гидрохлоротиазида, при отсутствии адекватного контроля АД на фоне монотерапии олмесартана медоксомилом в дозе 20 мг.

При отсутствии адекватного контроля АД на фоне приема препарата Кардосал® плюс, содержащего 20 мг олмесартана медоксомила и 12,5 мг гидрохлоротиазида, возможно применение препарата Кардосал® плюс, содержащего 20 мг олмесартана медоксомила и 25 мг гидрохлоротиазида по 1 таблетке 1 раз в сутки.

Максимальная доза препарата Кардосал® плюс составляет 20 мг олмесартана медоксомила и 25 мг гидрохлоротиазида 1 раз в сутки.

Применение у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с нормальной функцией почек коррекция дозы препарата не требуется. При применении препарата у пожилых пациентов необходимо тщательно контролировать АД.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

В случае применения препарата Кардосал® плюс у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) рекомендуется контролировать функцию почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) применение препарата Кардосал® плюс противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести препарат Кардосал® плюс следует применять с осторожностью.

При печеночной недостаточности средней степени тяжести начальная доза олмесартана медоксомила составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Максимальная суточная доза – 20 мг 1 раз в сутки.

При одновременном применении с диуретиками и/или другими гипотензивными препаратами у пациентов с печеночной недостаточностью рекомендуется тщательный контроль АД и функции почек.

Применение препарата Кардосал® плюс противопоказано у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести и у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей и холестазом (см. раздел «Противопоказания»).

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Препарат Кардосал® плюс противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Побочное действие

Возможные нежелательные реакции (НР) приведены ниже по нисходящей частоте возникновения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (частота не может быть установлена на основе имеющихся данных), включая спонтанные сообщения. Нежелательные реакции приведены ниже в соответствии с классификацией MedDRA.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Гидрохлоротиазид + олмесартана медоксомил	Гидрохлоротиазид	Олмесартана медоксомил
Инфекции и инвазии	Сиалоаденит (воспаление слюнных желез)		Редко	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи (базальноклеточный рак кожи и плоскоклеточный рак кожи)		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Апластическая анемия		Редко	
	Угнетение костномозгового кроветворения		Редко	
	Гемолитическая анемия		Редко	
	Лейкопения		Редко	
	Нейтропения/Агранулоцитоз		Редко	
	Тромбоцитопения		Редко	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции		Нечасто	Нечасто
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Анорексия		Нечасто	
	Повышение концентрации глюкозы в моче		Часто	
	Гиперкальциемия		Часто	
	Гиперхолестеринемия	Нечасто	Очень часто	
	Повышение концентрации глюкозы в плазме крови		Часто	
	Гиперкалиемия			Редко
	Гипертриглицеридемия	Нечасто	Очень часто	Часто
	Гиперурикемия	Нечасто	Очень часто	Часто
	Гипохлоремия		Часто	
	Гипохлоремический алкалоз		Очень редко	
	Гипокалиемия		Часто	
	Гипомагниемия		Часто	
	Гипонатриемия		Часто	
	Гиперамилаземия		Часто	
Психические нарушения	Апатия		Редко	
	Подавленность		Редко	
	Беспокойство		Редко	
	Нарушение сна		Редко	
Нарушения со стороны нервной системы	Спутанность сознания		Часто	
	Судороги		Редко	
	Расстройства сознания (например, потеря сознания)	Редко		
	Головокружение/ предобморочное состояние	Часто	Часто	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Потеря аппетита		Нечасто	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Парестезии		Редко	
	Постуральное головокружение	Нечасто		
	Сонливость	Нечасто		
	Синкопе	Нечасто		
Нарушения со стороны органа зрения	Уменьшение образования слезной жидкости		Редко	
	Преходящее нарушение аккомодации		Редко	
	Прогрессирование миопии		Нечасто	
	Острая миопия, острый приступ закрытоугольной глаукомы		Частота неизвестна	
	Ксантопсия		Редко	
	Хориоидальный выпот		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Вертиго	Нечасто	Редко	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	Стенокардия			Нечасто
	Аритмии		Редко	
	Сердцебиение	Нечасто		
Нарушения со стороны сосудов	Эмболия		Редко	
	Выраженное снижение АД	Нечасто		Редко
	Некротизирующий ангиит (васкулит, кожный васкулит)		Редко	
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	Нечасто	
	Тромбоз		Редко	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхит			Часто
	Кашель	Нечасто		Часто
	Диспноэ		Редко	
	Интерстициальная пневмония		Редко	
	Фарингит			Часто
	Отек легких		Редко	
	Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)		Очень редко	
	Ринит			Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе	Нечасто	Часто	Часто
	Запор	-	Часто	
	Диарея	Нечасто	Часто	Часто
	Диспепсия	Нечасто		Часто
	Раздражение слизистой оболочки желудка		Часто	
	Гастроэнтерит			Часто
	Метеоризм		Часто	
	Тошнота	Нечасто	Часто	Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Панкреатит		Редко	
	Паралитическая кишечная непроходимость		Очень редко	
	Рвота	Нечасто	Часто	Нечасто
	Спру-подобная энтеропатия			Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Острый холецистит		Редко	
	Внутрипеченочная холестатическая желтуха		Редко	
	Аутоиммунный гепатит		Частота неизвестна	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Аллергический дерматит			Нечасто
	Кожные анафилактические реакции		Редко	
	Ангионевротический отек	Редко		Редко
	Развитие волчаночноподобного синдрома (лихорадка, артралгия, миалгия, серозит, васкулит, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, эозинофилия)		Редко	
	Экзема	Нечасто		
	Эритема		Нечасто	
	Экзантема			Нечасто
	Фотосенсибилизация		Нечасто	
	Кожный зуд		Нечасто	Нечасто
	Пурпура		Нечасто	
	Кожная сыпь	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Реактивация кожной формы системной красной волчанки		Редко	
	Токсический эпидермальный некролиз		Редко	
	Крапивница	Редко	Нечасто	Нечасто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Нечасто		
	Артрит			Часто
	Боль в спине	Нечасто		Часто
	Мышечные судороги	Нечасто		Редко
	Мышечная слабость		Редко	
	Миалгия	Нечасто		Нечасто
	Боль в конечностях	Нечасто		
	Парез		Редко	
	Боль в костях			Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Острая почечная недостаточность	Редко		Редко
	Гематурия	Нечасто		Часто
	Интерстициальный нефрит		Редко	
	Почечная недостаточность			Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

	Нарушения функции почек		Редко	
	Инфекции мочевыводящих путей			Часто
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Часто		Нечасто
	Боль в грудной клетке	Часто		Часто
	Отек лица			Нечасто
	Повышенная утомляемость	Часто		Часто
	Лихорадка		Редко	
	Гриппоподобные симптомы			Часто
	Заторможенность			Редко
	Общее недомогание	Редко		Нечасто
	Боль			Часто
	Периферические отеки	Часто		Часто
	Слабость	Нечасто		
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение активности аланинаминотрансферазы	Нечасто		
	Повышение активности аспартатаминотрансферазы	Нечасто		
	Повышение содержания кальция в плазме крови	Нечасто		
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Нечасто	Часто	Редко
	Повышение активности креатинфосфокиназы			Часто
	Повышение концентрации глюкозы в плазме крови	Нечасто		
	Снижение концентрации гемоглобина и гематокрита в плазме крови	Редко		
	Повышение концентрации липидов в плазме крови	Нечасто		
	Снижение содержания калия в плазме крови	Нечасто		
	Повышение содержания калия в плазме крови	Нечасто		
	Повышение концентрации мочевины в плазме крови	Нечасто	Часто	Часто
	Повышение концентрации азота мочевины в плазме крови	Редко		
	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Редко		
	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	Нечасто		
	Повышение активности «печеночных» ферментов			Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

*Во время пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях аутоиммунного гепатита с латентным периодом, составляющим от нескольких месяцев до нескольких лет, который являлся обратимым после отмены олмесартана.

Также сообщалось о единичных случаях рабдомиолиза, который по времени развития был связан с приемом антагонистов рецепторов АТ II.

Немеланомный рак кожи: на основании доступных данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, наблюдалась взаимосвязь между суммарной дозой ГХТ и НМРК (см. также разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»).

Передозировка

Гидрохлоротиазид

Симптомы

Наиболее частым проявлением передозировки гидрохлоротиазидом является увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение артериального давления, шок;
- со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;
- со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, жажда;
- со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации);
- лабораторные показатели: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Лечение

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Олмесартана медоксомил

Симптомы

При передозировке олмесартана медоксомила наиболее вероятно выраженное снижение АД, а также тахикардия, брадикардия, тошнота**,** сонливость.

Лечение

Рекомендовано промывание желудка и/или прием активированного угля, терапия, направленная на коррекцию обезвоживания и нарушений водно-электролитного баланса. При выраженном снижении АД рекомендуется уложить пациента в горизонтальное положение, приподняв ноги, и проводить терапию, направленную на восполнение объема циркулирующей крови. Данные о выведении олмесартана медоксомила при гемодиализе отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

- антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол) в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и при необходимости корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ и при необходимости корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2–3 дня до начала терапии ингибиторами АПФ для предотвращения развития симптоматической артериальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действие гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью одновременно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличивать риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Тиазидные диуретики могут увеличивать частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 % соответственно.

Олмесартана медоксомил

Не рекомендуется одновременное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями солей, содержащими калий, или другими лекарственными средствами, повышающими содержание калия в плазме крови (например, гепарин, ингибиторы АПФ) – возможно повышение содержания калия в плазме крови.

При одновременном применении с антацидами (магния и алюминия гидроксид) наблюдается умеренное снижение биодоступности олмесартана.

Одновременное применение олмесартана медоксомила с варфарином и дигоксином, гидрохлоротиазидом, правастатином и антацидами (магния и алюминия гидроксид) не приводит к клинически значимым лекарственным взаимодействиям.

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена ассоциирована с более высокой частотой возникновения таких нежелательных реакций как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в том числе развитие острой почечной недостаточности), чем при применении только одного препарата, воздействующего на РААС. Одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II было исследовано в двух широкомасштабных, рандомизированных, контролируемых

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

исследованиях ONTARGET и VA NEPHRON-D. В исследование ONTARGET были включены пациенты с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе или с сахарным диабетом 2 типа с поражением органов-мишеней. VA NEPHRON-D представляло собой исследование, проведенное у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Данные исследования не выявили значимого благоприятного воздействия на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и смертность, в то время как было отмечено увеличение риска развития гиперкалиемии, острого поражения почек и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией.

Исследование ALTITUDE было проведено для оценки положительного эффекта при добавлении алискирена к стандартной терапии ингибиторами АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или имеющих оба заболевания. Данное исследование было закончено досрочно в связи с повышением риска нежелательных исходов (сердечно-сосудистая смерть и инсульт) и серьезных нежелательных явлений (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушение функции почек), о которых чаще сообщалось в группе, принимавшей алискирен, по сравнению с группой, принимавшей плацебо.

Таким образом, двойная блокада РААС при одновременном применении ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется.

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

В случае, когда одновременное применение двух препаратов, воздействующих на РААС, является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача и с регулярным мониторингом функции почек, содержания электролитов и АД.

Клинически значимого ингибирующего действия олмесартана медоксомила на изоферменты CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 системы цитохрома Р450 человека *in vitro* не выявлено, в отношении цитохрома Р450 крысы отмечен минимальный или нулевой индуцирующий эффект, что позволяет предположить отсутствие клинически значимых взаимодействий при одновременном

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

применении олмесартана медоксомила и препаратов, метаболизирующихся при участии вышеуказанных изоферментов системы цитохрома Р450.

Колесевелама гидрохлорид (секвестрант желчных кислот)

Одновременное применение 40 мг олмесартана медоксомила и 3750 мг колесевелама гидрохлорида у здоровых добровольцев приводило к снижению C_{max} на 28 % и AUC на 39 % олмесартана. Прием олмесартана медоксомила по крайней мере за 4 часа до приема колесевелама гидрохлорида приводил к ослаблению данного взаимодействия, C_{max} и AUC снижались на 4 % и 15 %, соответственно. $T_{1/2}$ уменьшался на 50–52% независимо от времени приема олмесартана медоксомила (до или одновременно с колесевелама гидрохлоридом). Олмесартана медоксомил следует принимать как минимум за 4 часа до приема колесевелама гидрохлорида.

Гидрохлоротиазид/олмесартана медоксомил в комбинации

Имеются сообщения об обратимом повышении содержания лития в плазме крови и проявлении токсичности при одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и с АРА II. Кроме того, почечный клиренс лития снижается при применении тиазидных диуретиков, что увеличивает риск развития литиевой интоксикации, поэтому одновременное применение препарата Кардосал® плюс и препаратов лития не рекомендуется. Если такая комбинация все же необходима, то также необходим тщательный контроль содержания лития в плазме крови.

При одновременном применении препарата Кардосал® плюс с баклофеном и амифостином возможно усиление антигипертензивного действия.

При одновременном применении других гипотензивных средств антигипертензивное действие препарата Кардосал® плюс может усилиться.

Этанол, барбитураты, наркотические анальгетики или антидепрессанты при применении с препаратом Кардосал® плюс могут привести к усугублению ортостатической гипотензии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозах более 3 г/сутки, а также ЦОГ-2 могут ослаблять антигипертензивное действие тиазидных диуретиков и АРА II.

НПВП и АРА II могут взаимно ухудшать гломерулярную фильтрацию. При одновременном применении НПВП и АРА II может возникнуть риск развития острой почечной недостаточности, поэтому рекомендуется контроль функции почек в начале лечения, особенно у пожилых пациентов, а также регулярный прием достаточного количества жидкости. Вместе с тем, одновременное применение может уменьшить

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

антигипертензивное действие АРА II, приводя к частичной потере их терапевтической эффективности.

Особые указания

Применение препарата Кардосал® плюс у пациентов с острым инфарктом миокарда не рекомендуется в связи с недостаточным опытом клинического применения.

Препарат Кардосал® плюс не следует применять для купирования гипертонического криза.

Гидрохлоротиазид

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) гидрохлоротиазид следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопление аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Кардосал® плюс и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

наблюдался острый респираторный дистресс-синдром после приема гидрохлоротиазида или другого тиазидного диуретика.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в том числе гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса, регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в том числе тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста; пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

продолжительность интервала QT на ЭКГ; пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут воздействовать на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Хориоидальный выпот, острая миопия, вторичная закрытоугольная глаукома

Гидрохлоротиазид, являясь производным сульфонамида, может вызвать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с выпадением полей зрения, острой миопии и острому приступу вторичной закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают в себя внезапное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в том числе гидрохлоротиазид) могут вызывать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Немеланомный рак кожи

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития НМРК – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида (см. также раздел «Нежелательные реакции»).

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид.

Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Олмесартана медоксомил

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

По причине антагонизма, содержащегося в препарате Кардосал® плюс олмесартана медоксомила, проявляемого в отношении рецепторов ангиотензина II (AT_1), может иметь

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

место гиперкалиемия – прежде всего у пациентов со снижением функции почек и/или хронической сердечной недостаточностью, а также у пациентов с сахарным диабетом. У пациентов группы риска рекомендуется регулярный контроль содержания калия в плазме крови.

Данных о том, может ли олмесартана медоксомил уменьшать гипонатриемию, вызванную диуретиками или препятствовать ее развитию, нет.

Состояния, способствующие повышению активности РААС

У пациентов, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят в большей степени от активности РААС (например, у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или нарушением функции почек, включая стеноз почечной артерии), лечение другими средствами**,** влияющими на РААС**,** связано с возможностью развития острой артериальной гипотензии, азотемии, олигурии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вазоренальная гипертензия

Имеется повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности в том случае, если пациент с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки получает терапию лекарственными средствами, влияющими на РААС.

Нарушения функции почек и трансплантация почки

При применении препарата Кардосал® плюс у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется проводить периодический контроль содержания калия, креатинина и мочевой кислоты в плазме крови. Опыт применения олмесартана медоксомила у пациентов с недавно проведенной трансплантацией почки отсутствует.

Этнические различия

Как и в случае других АРА II, эффективность терапии олмесартана медоксомилом у пациентов негроидной расы несколько ниже, чем у пациентов других рас, возможно,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

вследствие большей распространенности низкой активности ренина в плазме крови в данной популяции.

Спру-подобная энтеропатия

В очень редких случаях сообщалось о развитии тяжелой хронической диареи, сопровождающейся значительной потерей массы тела у пациентов, принимавших олмесартана медоксомил от нескольких месяцев до нескольких лет. Возможно, что в основе данных эффектов лежит локальная отсроченная реакция гиперчувствительности. По результатам биопсии слизистой оболочки тонкой кишки часто наблюдалась атрофия ворсинок. В случае развития на фоне применения препарата Кардосал® плюс описанного выше состояния и отсутствия других очевидных причин для развития данных симптомов прием препарата следует немедленно отменить и не возобновлять его. Если диарея не прекращается в течение недели после отмены препарата, необходимо обратиться за консультацией к специалисту (например, гастроэнтерологу).

Прочее

Как в случае любого гипотензивного препарата, чрезмерное снижение АД у пациентов с ИБС или с ишемической цереброваскулярной недостаточностью может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Вспомогательные вещества

Препарат Кардосал® плюс содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Кардосал® плюс оказывает незначительное или умеренное влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами.

Поскольку в период лечения препаратом Кардосал® плюс в отдельных случаях возможно развитие таких нежелательных реакций как головокружение и слабость, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 20 мг и 25 мг + 20 мг.

По 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке (блистер) из ламинированной пленки (полиамид/алюминий/ПВХ) и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 4 или 7 блистеров с инструкцией по применению препарата в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ºС.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Даичи Санкио Юроуп ГмбХ

Луипольдштрассе 1

85276, Пфаффенхофен

Германия

или

Менарини-Фон Хейден ГмбХ

Лейпцигер Штрассе 7–13

01097 Дрезден

Германия

Выпускающий контроль качества

Берлин-Хеми АГ

Глиникер Вег 125

12489, Берлин

Германия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 02.12.2024 № 26596
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0001)

Организация, принимающая претензии от потребителей:

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Россия

123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б

Телефон: +7 (495) 785-01-00, факс: +7 (495) 785-01-01.