

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Кардосал[®] плюс**Регистрационный номер:****Торговое патентованное название:** Кардосал[®] плюс**Международное непатентованное название****или группировочное название:** Гидрохлоротиазид + Олмесартана медоксомил**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав на одну таблетку:****Таблетки 12,5 мг + 20 мг****Ядро:***Действующие вещества:*

Олмесартана медоксомил – 20,00 мг,

Гидрохлоротиазид – 12,50 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 20,00 мг, гипролоза (с низкой степенью замещения) – 40,00 мг, лактозы моногидрат – 110,70 мг, гипролоза – 5,00 мг, магния стеарат – 1,80 мг;**Оболочка:**

Опадрай 02A22352 - 8,00 мг [гипромеллоза, 2910 – 72,00 %; тальк – 14,00 %; титана диоксид (Е 171) – 13,15 %; краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,75 %; краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,10 %].

Таблетки 25 мг + 20 мг**Ядро:***Действующие вещества:*

Олмесартана медоксомил – 20,00 мг,

Гидрохлоротиазид – 25,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 20,00 мг, гипролоза (с низкой степенью замещения) – 40,00 мг, лактозы моногидрат – 98,20 мг, гипролоза – 5,00 мг, магния стеарат – 1,80 г.**Оболочка:**

Опадрай 02A24576 - 8,00 мг [гипромеллоза, 2910 – 72,00 %; тальк – 14,00 %; титана диоксид (Е 171) – 13,5 %; краситель железа оксид желтый (Е 172) – 0,25 %; краситель железа оксид красный (Е 172) – 0,25%].

Описание

Таблетки 12,5 мг + 20 мг: круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, персикового цвета с оттиском «С22» на одной стороне, с характерным запахом.

Вид на изломе: белого цвета.

Таблетки 25 мг + 20 мг: круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета с оттиском «С24» на одной стороне, с характерным запахом.

Вид на изломе: белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик)

Код АТХ: C09DA08

Фармакологические свойства**Фармакодинамика**

Кардосал® плюс – это комбинированный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II (олмесартана медоксомил) и тиазидный диуретик (гидрохлоротиазид). Сочетание двух действующих веществ обладает комбинированным антигипертензивным действием, вследствие чего артериальное давление (АД) снижается в большей степени, чем при приеме каждого из них в отдельности. При приеме препарата один раз в сутки достигается эффективное и равномерное снижение АД в течение 24 ч.

Олмесартана медоксомил является мощным специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа АТ₁). Ангиотензин II является первичным вазоактивным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и играет значимую роль в патофизиологии артериальной гипертензии путем влияния на АТ₁-рецепторы. Предполагается, что олмесартана медоксомил блокирует все эффекты ангиотензина II, опосредованные АТ₁-рецепторами, независимо от источника и пути синтеза ангиотензина II.

Специфический антагонизм олмесартана в отношении АТ₁-рецепторов приводит к увеличению концентрации ренина, ангиотензина I и II в плазме крови, а также способствует уменьшению плазменной концентрации альдостерона.

При артериальной гипертензии олмесартана медоксомил вызывает дозозависимое продолжительное снижение АД. Не имеется данных о развитии артериальной гипотензии после приема первой дозы препарата, о тахифилаксии во время длительного лечения или о синдроме «отмены» (резкое повышение АД после отмены препарата).

Прием олмесартана медоксомила один раз в сутки обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 ч. Гипотензивное действие олмесартана медоксомила наступает, как правило, уже через 2 нед, а максимальный эффект развивается приблизительно через 8 нед. после начала терапии.

Гидрохлоротиазид – тиазидный диуретик – снижает реабсорбцию ионов натрия, хлора и воды в почечных канальцах.

Увеличивает выведение ионов калия, магния, гидрокарбонатов, снижает выведение ионов кальция. Диуретический эффект наступает через 2 ч после

приема гидрохлоротиазида внутрь, достигает максимума через 4 ч и продолжается до 12 ч. Способствует снижению повышенного АД.

При одновременном применении олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида происходит уменьшение потери ионов калия, вызванных действием диуретика.

Результатом **комбинированной терапии** олмесартана медоксомилом и гидрохлоротиазидом является потенцирование гипотензивного эффекта, который зависит от дозы каждого 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. При длительном лечении эффективность комбинированной терапии (олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид) сохраняется, развития синдрома «отмены» при прекращении приема препарата не наблюдается.

Возраст и пол пациентов клинически значимого влияния на эффективность комбинированной терапии олмесартана медоксомилом и гидрохлортиазидом не оказывали.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение: *олмесартана медоксомил* является пролекарством. Он быстро превращается в фармакологически активный метаболит олмесартан под действием ферментов (эстераз) в слизистой оболочке кишечника и в периферической крови во время абсорбции из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и циркулирует в крови в виде метаболита (олмесартан). Биодоступность олмесартана в среднем составляет 25,6 %.

Максимальная концентрация (C_{max}) олмесартана в плазме крови в среднем достигается через 2 ч после приема внутрь и возрастает приблизительно линейно с увеличением однократной дозы до 80 мг.

Прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность олмесартана медоксомила, поэтому олмесартана медоксомил можно принимать независимо от приема пищи.

Клинически значимых различий в фармакокинетических показателях олмесартана медоксомила в зависимости от пола не выявлено.

Олмесартан обладает высокой степенью связывания с белками плазмы крови (99,7%). При одновременном применении олмесартана медоксомила с другими лекарственными средствами, характеризующимися высокой степенью связывания с белками плазмы крови, не происходит значительных изменений указанной величины (подтверждением тому служит отсутствие клинически значимого взаимодействия между олмесартана медоксомилом и варфарином). Связь олмесартана с клетками крови незначительна. Средний объем распределения после внутривенного введения низкий (16-29 л).

Гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови на 68 %, а его кажущийся объем распределения составляет 0,83–1,14 л/кг. Системная биодоступность гидрохлоротиазида при одновременном применении с олмесартана медоксомилом уменьшается примерно на 20 %, но это небольшое уменьшение в клиническом отношении не является значимым. После приема

внутри олмесартана медоксомила в комбинации с гидрохлоротиазидом среднее время достижения C_{\max} гидрохлоротиазида составляет 1,5-2 ч.

Одновременное применение гидрохлоротиазида, со своей стороны, не оказывает существенного влияния на кинетику олмесартана медоксомила.

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

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

Период полувыведения олмесартана составляет 10-15 ч. Равновесное состояние достигается после приема нескольких первых доз препарата, и после 14 дней повторного применения дальнейшая кумуляция не наблюдается. Почечный клиренс составляет приблизительно 0,5-0,7 л/ч и не является дозозависимым.

Гидрохлоротиазид в организме не метаболизируется и почти полностью в неизменном виде выводится почками. После приема внутрь около 60 % принятой дозы гидрохлоротиазида в неизменном виде выводится в течение 48 ч. Почечный клиренс гидрохлоротиазида составляет около 250-300 мл/мин.; период полувыведения ($T_{1/2}$) конечной фазы составляет 10-15 ч.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста (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.

Системный клиренс гидрохлоротиазида как у здоровых пожилых добровольцев, так и у пожилых пациентов с артериальной гипертензией снижен по сравнению с добровольцами более молодого возраста.

Фармакокинетика у пациентов с почечной недостаточностью

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.

Для данной категории пациентов характерно увеличение $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида.

Фармакокинетика у пациентов с печеночной недостаточностью

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, в сравнении со здоровыми добровольцами. Несвязанная фракция олмесартана через 2 ч после приема дозы препарата у здоровых добровольцев, у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степенями 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 медоксимила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

Наличие печеночной недостаточности не оказывает значимого влияния на фармакокинетику гидрохлортиазида.

Показания к применению

Эссенциальная артериальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к олмесартану медоксомилу, гидрохлортиазиду или другим производным сульфонамидов или к любому из вспомогательных веществ, входящих в 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 холестаза;
- рефрактерные гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия и симптоматическая гиперурикемия;
- наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и галактозы;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/м²);
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- первичный альдостеронизм;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

- бронхиальная астма;
- ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- хроническая сердечная недостаточность;
- цереброваскулярные заболевания;
- стеноз аортального или митрального клапана;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- 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;
 - нарушения водно-электролитного баланса, дегидратация;
 - заболевания соединительной ткани, в том числе системная красная волчанка;
 - пациентам, соблюдающим диету с ограничением соли или находящимся на гемодиализе;
 - при угнетении костномозгового кроветворения;
 - состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) в т.ч. диарея, рвота, или предшествующая терапия диуретиками;
 - при одновременном применении с препаратами лития.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Опыт применения олмесартана медоксомила у беременных отсутствует. Однако ввиду имеющихся сообщений о тяжелом тератогенном действии лекарственных средств, действующих на РААС, 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 антигипертензивные препараты других групп, безопасность применения которых при беременности доказана, за исключением случаев, когда препарат Кардосал® плюс применяется по жизненным показаниям.

Учитывая механизм действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может вызывать нарушение фетоплацентарного кровотока и оказывать неблагоприятное воздействие на плод и новорожденного, вызывая желтуху, электролитные нарушения и тромбоцитопению.

Гидрохлоротиазид не предназначен для лечения водянки у беременных, артериальной гипертензии беременных или преэклампсии, так как он может вызывать уменьшение объема плазмы и гипоперфузию плаценты.

В настоящее время неизвестно, проникает ли олмесартана медоксомил в грудное молоко. Гидрохлоротиазид проникает 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, покрытые пленочной оболочкой Кардосал® плюс принимают внутрь в одно и то же время независимо от 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 (т.е. олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида).

При наличии клинических показаний допускается перевод пациента с монотерапии олмесартана медоксомилом в дозе 20 мг сразу на комбинированный

препарат; при этом, однако, следует учитывать тот факт, что максимальное гипотензивное 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 артериального давления 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 ежедневно по 1 таблетке.

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 (КК более 90 мл/мин) коррекции дозы препарата не требуется. При применении препарата у пожилых пациентов необходимо осуществлять тщательный контроль АД.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

В случае применения препарата Кардосал® плюс у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) рекомендуется осуществлять контроль функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 30 мл/мин) применения препарата Кардосал® плюс противопоказано.

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 один раз в сутки. Максимальная суточная доза - 20 мг один раз в сутки.

При одновременном применении с диуретиками и/или другими антигипертензивными 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.

Побочное действие

Возможные побочные эффекты 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, включая отдельные сообщения (< 1/10000).

Комбинация олмесартана медоксомила и гидрохлоротиазида

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

Нечасто: постуральное головокружение, сонливость, синкопе.

Редко: расстройства сознания.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: сердцебиение, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: кашель.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Нечасто: боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: кожная сыпь, экзема.

Редко: ангионевротический отек, крапивница.

Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани:

Нечасто: артралгия, боль в спине, судороги мышц, миалгия, боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: гематурия.

Редко: острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез:

Нечасто: эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны обмена веществ:

Нечасто: повышение концентрации триглицеридов, холестерина, мочевой кислоты в плазме крови.

Общие нарушения:

Часто: астения, боль в грудной клетке, усталость, периферические отеки.

Нечасто: слабость.

Редко: недомогание.

Нарушения со стороны лабораторных показателей:

Нечасто: повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатамино-трансферазы и гаммаглутамилтрансферазы; повышение концентрации кальция в плазме крови, повышение концентрации креатинина, мочевины, глюкозы в плазме крови, повышение/понижение концентрации калия в плазме крови

Редко: снижение концентрации гемоглобина и гематокрита.

ОЛМЕСАРТАНА МЕДОКСОМИЛ (монотерапия)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: тромбоцитопения.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головокружение, головная боль.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Часто: фарингит, ринит, бронхит, кашель.

Нарушения со стороны органов пищеварения:

Часто: диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота.

Нечасто: рвота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: экзантема, аллергический дерматит, крапивница, сыпь, кожный зуд.

Редко: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:

Часто: боль в спине, боль в костях, артрит.

Нечасто: миалгия.

Редко: судороги мышц.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: гематурия, инфекция мочевых путей.

Редко: острая почечная недостаточность, почечная недостаточность.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: стенокардия.

Редко: избыточное снижение АД.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: повышение концентрации триглицеридов, мочевой кислоты в плазме крови.

Редко: повышение концентрации калия в плазме крови.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: анафилактические реакции.

Общие нарушения:

Часто: боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, усталость.

Нечасто: отек лица, астения, недомогание.

Редко: сонливость.

Прочие нарушения:

Часто: повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности ферментов печени, повышение концентрации креатинфосфокиназы

Редко: повышение концентрации креатинина в плазме крови.

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

ГИДРОХЛОРОТИАЗИД (монотерапия)**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:**

Редко: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение костномозгового кроветворения.

Инфекции и инвазии:

Редко: сиаладенит (воспаление слюнных желез).

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: повышение концентрации холестерина, мочевой кислоты и триглицеридов в плазме крови.

Часто: повышение концентрации глюкозы в моче, повышение концентрации глюкозы в плазме крови, повышение концентрации ионов кальция в плазме крови, понижение концентрации ионов хлора, калия, магния и натрия в плазме крови, повышение концентрации амилазы в плазме крови.

Нечасто: анорексия.

Очень редко: гипохлоремический алкалоз.

Нарушения со стороны психики

Редко: апатия, подавленность, беспокойство, нарушение сна.

Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы:

Часто: головокружение, спутанность сознания.

Нечасто: потеря аппетита.

Редко: головная боль, парестезии, судороги.

Нарушения со стороны органа зрения:

Нечасто: прогрессирование миопии.

Редко: ксантопсия, преходящее нарушение аккомодации, уменьшение образования слезной жидкости.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто: ортостатическая гипотензия.

Редко: аритмии, тромбоз, эмболия, некротизирующий васкулит.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Редко: вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: респираторный дистресс.

Редко: диспноэ, интерстициальная пневмония, отек легких.

Нарушения со стороны пищеварительного тракта:

Часто: боль в животе, тошнота, рвота, диарея, запор, метеоризм, раздражение слизистой оболочки желудка.

Редко: панкреатит.

Очень редко: паралитическая кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны печени и гепатобилиарного тракта:

Редко: острый холецистит, внутриспеченочная холестатическая желтуха.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Редко: нарушение функции почек, интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез:

Нечасто: эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: фотосенсибилизация, кожный зуд, кожная сыпь, пурпура, эритема, крапивница.

Редко: кожные анафилактические реакции, развитие волчаночноподобного синдрома (лихорадка, артралгия, миалгия, серозит, васкулит, повышение скорости

оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, эозинофилия), активация кожной формы системной красной волчанки, анафилактические реакции, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:

Редко: мышечная слабость, парез.

Общие нарушения:

Редко: лихорадка.

Нарушения со стороны лабораторных показателей:

Часто: повышение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови.

Передозировка

Симптомы: при передозировке олмесартана медоксомила наиболее вероятно выраженное снижение АД, а также тахикардия, брадикардия, тошнота, сонливость; при передозировке гидрохлоротиазида – симптомы дефицита электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия, гипонатриемия) и дегидратации вследствие чрезмерного диуреза.

Лечение: рекомендовано промывание желудка и/или прием активированного угля; терапия, направленная на коррекцию дегидратации и нарушений водно-электролитного баланса. При выраженном снижении АД рекомендуется уложить пациента в горизонтальное положение, приподняв ноги, и провести терапию, направленную на восполнение ОЦК. Данные о выведении олмесартана при гемодиализе отсутствуют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Олмесартана медоксомил

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

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

При одновременном применении олмесартана медоксомил не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику *варфарина, дигоксина, гидрохлоротиазида, правастатина и антацидов (магния и алюминия гидроксид)*.

Имеются сообщения об обратимом повышении концентрации *лития* в плазме крови и проявлении токсичности во время одновременного применения препаратов лития с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и с антагонистами рецепторов ангиотензина II, поэтому применение олмесартана медоксомила в комбинации с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости применения соответствующей комбинированной терапии рекомендуется регулярный контроль концентрации лития в плазме крови.

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при одновременном применении *ингибиторов АПФ*, антагонистов рецепторов ангиотензина II или *алискирена*, ассоциирована с более высокой частотой возникновения таких побочных эффектов, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (в т.ч., развитие острой почечной недостаточности), чем при применении только одного препарата, воздействующего на РААС. Таким образом, одновременное применение *ингибиторов АПФ*, антагонистов рецепторов ангиотензина II или *алискирена* не рекомендуется.

Одновременное применение олмесартана медоксомила и препаратов, содержащих *алискирен*, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью (при скорости клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/м²).

У пациентов с диабетической нефропатией не следует одновременно применять *ингибиторы АПФ* и антагонисты рецепторов ангиотензина II.

В случае, когда одновременное применение двух средств, воздействующих на РААС является необходимым, их применение должно проводиться под контролем врача и с регулярным мониторингом функции почек, показателей АД и концентрации электролитов в плазме крови.

Клинически значимого ингибирующего действия олмесартана на изоферменты 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 цитохрома P450 человека *in vitro* не выявлено, в отношении цитохрома P450 крысы отмечен минимальный или нулевой индуцирующий эффект, что позволяет предположить отсутствие клинически значимых взаимодействий при одновременном применении олмесартана медоксомила и препаратов, метаболизирующихся с участием вышеназванных изоферментов цитохрома P450.

Гидрохлоротиазид

Глюкокортикостероиды, калийуретические диуретики, адренокортикотропный гормон (АКТГ), амфотерицин В (парентерально), карбеноксолон, пенициллина G натриевая соль, амфотерицин, производные салициловой кислоты, слабительные препараты: при одновременном их приеме с гидрохлоротиазидом может иметь место повышение потерь электролитов, в особенности, развитие гипокалиемии. Одновременное применение гидрохлоротиазида с этими препаратами не рекомендуется.

Одновременный прием *анионообменных препаратов* (колестирамин, колестипол) уменьшает всасывание гидрохлоротиазида.

При одновременном применении гидрохлоротиазида с *солями кальция* возможно повышение концентрации кальция в плазме крови, вследствие уменьшения его выведения. При необходимости назначения препаратов кальция следует контролировать его концентрацию в плазме крови и соответствующим образом корректировать его дозу.

При одновременном применении гидрохлоротиазида с *сердечными гликозидами* возможно появление аритмий.

Лекарственные средства, способные вызвать аритмию типа «пируэт» («torsades des pointes») (особая форма полиморфной желудочковой тахикардии с волно-, винто- или веретенообразной конфигурацией желудочковых комплексов в сочетании с увеличением или уменьшением амплитуды зубцов комплекса QRS, которая может привести к фибрилляции желудочков или асистолии): из-за риска развития гипокалиемии требуется осторожность при одновременном применении гидрохлоротиазида с некоторыми *антиаритмическими* средствами (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), *нейролептиками* (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол) и другими препаратами (бепридил, цизаприд, дифеманила метилсульфат, эритромицин для внутривенного введения, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин для внутривенного введения), о которых известно, что могут вызывать аритмию типа «пируэт».

При совместном применении гидрохлоротиазида с *недеполяризующими миорелаксантами* (в т.ч. тубокурарина хлорид) – усиление действия миорелаксантов.

Тиазиды могут повышать риск развития побочных эффектов *амантадина*.

Лечение тиазидными диуретиками может нарушить толерантность к глюкозе. Может потребоваться снижение дозы гипогликемических средств для приема внутрь и инсулина.

Метформин должен применяться с осторожностью из-за риска развития лактацидоза, вызываемого функциональной почечной недостаточностью, которая иногда возникает при применении гидрохлоротиазида.

Гипергликемическая эффективность *бета-адреноблокаторов и diaзоксид* может усиливаться под воздействием тиазидов.

При одновременном применении *M-холиноблокаторов (атропин)* и тиазидов из-за снижения моторики желудочно-кишечного тракта биодоступность тиазидных диуретиков может повышаться.

Противоподагрические средства (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол): может возникнуть необходимость в коррекции дозы гипоурикемического средства (увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона), поскольку гидрохлоротиазид может повышать концентрацию мочевой кислоты в плазме крови. Одновременное применение с тиазидными диуретиками может повысить частоту развития реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Действие *симпатомиметиков* при одновременном приеме тиазидных диуретиков может ослабляться.

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение почками *цитотоксических средств* (например, циклофосфамид, метотрексат) и усиливать их миелосупрессивный эффект.

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

Имеются сообщения о единичных случаях гемолитической анемии при одновременном приеме *метилдопы* с гидрохлоротиазидом.

Одновременное применение *циклоспорина* с гидрохлоротиазидом может повышать риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Одновременное применение *тетрациклинов* с тиазидными диуретиками повышает риск увеличения концентрации мочевины, обусловленного тетрациклинами. Это взаимодействие не касается доксициклина.

Олмесартана медоксомил/гидрохлоротиазид в комбинации

Одновременное применение *препаратов лития* с тиазидными диуретиками может увеличить без того уже повышенный риск интоксикации литием, обусловленный ингибиторами АПФ (редко, с блокаторами рецепторов ангиотензина II), поэтому совместное применение препарата Кардосал® плюс и препаратов лития не рекомендуется. Если такая комбинация все же необходима, то также необходим тщательный контроль концентрации лития в плазме крови.

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

При одновременном применении других антигипертензивных средств гипотензивное 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/сут, а также ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) могут ослаблять гипотензивное действие тиазидных диуретиков и блокаторов рецепторов ангиотензина II.

НПВП и антагонисты рецепторов ангиотензина II могут действовать синергично, уменьшая гломерулярную фильтрацию. При одновременном применении НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II может возникнуть риск развития острой почечной недостаточности, поэтому рекомендуется контроль функции почек в начале лечения, а также регулярный прием достаточного количества жидкости. Вместе с тем одновременное применение может уменьшить антигипертензивное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II, приводя к частичной потере их терапевтической эффективности.

Особые указания

Симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата, может встречаться у пациентов со сниженным ОЦК и/или сниженной концентрацией натрия вследствие интенсивной терапии диуретиками, ограничения потребления соли с пищей при диетическом питании, а также вследствие диареи или рвоты. Соответствующие факторы следует устранить до начала применения препарата Кардосал® плюс.

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, могут явиться причиной нарушения ОЦК или водно-электролитного баланса плазмы крови (включая гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Симптомами-предвестниками являются: сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, сонливость, беспокойство, миалгия или судороги, мышечная слабость,

артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия, тошнота и рвота (см. раздел *Побочное действие*).

Самая высокая степень риска развития гипокалиемии существует у пациентов с циррозом печени, у пациентов при проведении форсированного диуреза и у тех пациентов, которые одновременно принимают глюкокортикостероиды или АКГГ (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). И, наоборот, по причине антагонизма содержащегося в препарате Кардосал® плюс олмесартана медоксомила, проявляемого в отношении рецепторов ангиотензина II (AT₁), может иметь место гиперкалиемия – прежде всего, у пациентов со снижением функции почек и/или хронической сердечной недостаточностью, а также пациентов с сахарным диабетом. У пациентов с факторами риска рекомендуется регулярный контроль концентрации калия в плазме крови.

Данных о том, может ли олмесартана медоксомил уменьшать гипонатриемию, вызванную диуретиками или препятствовать ее развитию, нет. При жаркой погоде у пациентов склонных к отекам может иметь место дилуционная гипонатриемия. Снижение концентрации хлоридов в целом выражено незначительно и лечения обычно не требует.

Тиазиды могут уменьшать выведение почками ионов кальция и также приводить к преходящему незначительному повышению концентрации кальция в плазме крови при отсутствии в анамнезе нарушений его обмена. Гиперкальциемия может указывать на скрытый гиперпаратиреоз. Перед исследованием функции паращитовидных желез тиазиды следует отменить.

Доказано, что тиазидные диуретики повышают выведение почками ионов магния, что может приводить к гипомагниемии.

У пациентов, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят в большой 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. Возможность сходного действия не может быть исключена при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Перед назначением одновременно с препаратом Кардосал® плюс других препаратов, влияющих на РААС, следует тщательно оценить соотношение «польза/риск» данной комбинации и рассмотреть другие варианты терапии (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*).

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.

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

почки или у пациентов с последней стадией нарушения функции почек отсутствует.

У пациентов с нарушением функции почек прием тиазидных диуретиков может сопровождаться азотемией. При очевидном прогрессировании почечной недостаточности необходимо пересмотреть терапию и решить вопрос об отмене диуретиков.

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

Тиазидные диуретики могут вызывать нарушение толерантности к глюкозе, а также повышение концентрации холестерина, триглицеридов и мочевой кислоты в плазме крови. У пациентов с сахарным диабетом может возникнуть необходимость коррекции дозы инсулина или гипогликемического средства для приема внутрь (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными средствами*). При лечении тиазидными диуретиками латентно протекающий сахарный диабет может манифестировать.

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики могут способствовать развитию приступа подагры и вызывать обострение системной красной волчанки. Реакции повышенной чувствительности к гидрохлоротиазиду могут иметь место с большей вероятностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или бронхиальной астмой (в анамнезе).

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами

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 побочных эффектов, как сонливость, слабость и головокружение, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или другими механизмами и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

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

По 1, 2, 4 или 7 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Лекарственное средство хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Даичи Санкио Юроуп ГмбХ

Луипольдштрассе 1

85276, Пфаффенхофен

Германия

Выпускающий контроль качества

Берлин-Хеми АГ

Глиникер Вег 125

12489, Берлин

Германия

Адрес для предъявления претензий:

123317, г. Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной»,

Блок Б, тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.

Медицинский директор



Аксенова О.Г.

