

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**КАРДОСАЛ® 40 МГ**  
**(CARDOSAL® 40 MG)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 40 мг олмесартану медоксомілу;  
*допоміжні речовини:* целюлоза мікрोकристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), тальк, гіпромелоза.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* овальні таблетки, білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з характерним запахом, розміром приблизно 15 × 7 мм, із тисненням «С15» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.** Блокатори рецепторів ангіотензину II. Код АТХ С09С А08.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Олмесартану медоксоміл є сильнодіючим перорально активним селективним антагоністом рецепторів (тип АТ<sub>1</sub>) ангіотензину II. Вважається, що він гальмує всі дії ангіотензину II, які опосередковані рецептором АТ<sub>1</sub>, незалежно від джерела і шляху синтезу ангіотензину II. Селективний антагонізм рецепторів АТ<sub>1</sub> ангіотензину II призводить до підвищення рівня реніну в плазмі крові та концентрацій ангіотензину I і II, а також до деякого зменшення концентрації альдостерону у плазмі крові.

Ангіотензин II є основним вазоактивним гормоном ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і відіграє важливу роль у патофізіології артеріальної гіпертензії через рецептори типу 1 (АТ<sub>1</sub>).

Клінічна ефективність і безпека.

При артеріальній гіпертензії олмесартану медоксоміл спричиняє дозозалежне тривале зниження артеріального тиску. Немає свідчень щодо виникнення артеріальної гіпотензії після прийому першої дози, тахіфілаксії під час тривалого лікування або повернення артеріальної гіпертензії після припинення лікування.

Одноразовий добовий прийом дози олмесартану медоксомілу забезпечує ефективне і м'яке зниження артеріального тиску протягом 24 годин. Одноразовий добовий прийом дози препарату забезпечує таке ж зниження артеріального тиску, як і при застосуванні його добової дози, розподіленої на 2 прийоми протягом доби.

При безперервному лікуванні максимальне зниження артеріального тиску досягається через 8 тижнів після початку терапії, хоча суттєве зниження артеріального тиску спостерігається вже через 2 тижні лікування. При застосуванні разом з гідрохлоротіазидом спостерігається додаткове зниження артеріального тиску і такий супутній прийом препаратів переноситься добре.

Вплив олмесартану на летальність і захворюваність поки що невідомий.

В ході рандомізованого дослідження олмесартану і запобігання мікроальбумінурії при діабеті (дослідження "ROADMAP"), до якого було залучено 4447 пацієнтів з діабетом 2-го типу, з нормоальбумінурією і з принаймні одним чинником ризику серцево-судинних захворювань, вивчалася можливість відстрочення початку розвитку мікроальбумінурії завдяки лікуванню олмесартаном. Протягом наступного дослідження, що тривало, у середньому, 3,2 роки, пацієнти отримували олмесартан або плацебо у додаток до інших антигіпертензивних лікарських засобів, окрім інгібіторів АПФ або БРА. За критерієм клінічних спостережень первинної кінцевої точки, дослідження продемонструвало значне зниження ризику, що проявилось у скороченні тривалості часу до початку виникнення мікроальбумінурії і було переважливим при застосуванні олмесартану. Після поправки на розбіжність показників кров'яного тиску таке зниження ризику вже не було статистично значимим. Мікроальбумінурія розвинулася у 8,2% (178 з 2160) пацієнтів групи олмесартану і у 9,8% (210 з 2139) пацієнтів групи плацебо.

За критеріями клінічних спостережень вторинних кінцевих точок, випадки серцево-судинних порушень траплялися у 96 пацієнтів (4,3%), які приймали олмесартан, і у 94 пацієнтів (4,2%) групи плацебо. Частота випадків смерті з причини серцево-судинних захворювань була вищою при застосуванні олмесартану, ніж при застосуванні плацебо [15 пацієнтів (0,7%) у порівнянні з 3 хворими (0,1%)], незважаючи на подібну

частоту випадків несмертельного інсульту [14 пацієнтів (0,6%) у порівнянні з 8 хворими (0,4%)], несмертельного інфаркту міокарду [17 пацієнтів (0,8%) у порівнянні з 26 хворими (1,2%)] та смерті від інших, не пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями, причин [11 пацієнтів (0,5%) у порівнянні з 12 хворими (0,5%)]. При застосуванні олмесартану загальна смертність у чисельному відношенні зростала [26 пацієнтів (1,2%) у порівнянні з 15 хворими (0,7%)], що було, головним чином, результатом більшого числа летальних випадків з причини серцево-судинних захворювань.

В ході дослідження діабетичної нефропатії стосовно зниження частоти випадків кінцевої стадії захворювання нирок при застосуванні олмесартану (дослідження "ORIENT") вивчався вплив олмесартану на ниркові та серцево-судинні наслідки у 577 відібраних рандомізованим чином японців і китайців, пацієнтів на діабет типу II, з явною нефропатією. Протягом наступного дослідження, що тривало, у середньому, 3,1 роки, пацієнти отримували олмесартан або плацебо у додаток до інших антигіпертензивних ліків, включаючи інгібітори АПФ.

Первинна комбінована кінцева точка (тривалість часу до моменту першого подвоєння концентрації креатиніну у сироватці крові, кінцева стадія захворювання нирок, смерть з будь-яких причин) зареєстрована у 116 пацієнтів групи олмесартану (41,1%) і у 129 пацієнтів групи плацебо (45,4%) [HR 0,97 (95% ДІ 0,75-1,24);  $p=0,791$ ]. Вторинна комбінована пов'язана із серцево-судинними захворюваннями кінцева точка відмічена у 40 пацієнтів, які приймали олмесартан (14,2%), і у 53 пацієнтів групи плацебо (18,7%). Ця комбінована кінцева точка, пов'язана із серцево-судинними захворюваннями, включала смерть з причини серцево-судинних захворювань у 10 (3,5%) пацієнтів, які приймали олмесартан, у порівнянні з 3 хворими (1,1%) групи плацебо, загальну смертність 19 (6,7%) пацієнтів у порівнянні з 20 (7,0%) хворими, несмертельний інсульт у 8 (2,8%) пацієнтів у порівнянні з 11 хворими (3,9%) і несмертельний інфаркт міокарду у 3 (1,1%) пацієнтів у порівнянні з 7 хворими (2,5%), відповідно.

Інша інформація:

Два великих рандомізованих контрольованих дослідження – дослідження "ONTARGET" (глобальне дослідження кінцевої точки при окремому застосуванні телмісартану і при його застосуванні у сполученні з раміприлом) і дослідження "VA NEPHRON-D" (дослідження щодо нефропатії при діабеті, що проводилося Міністерством у справах ветеранів США), вивчали застосування сполучення інгібіторів АПФ з БРА II.

Дослідження "ONTARGET" здійснювалося із залученням пацієнтів з історією серцево-судинних чи цереброваскулярних захворювань, або цукрового діабету 2-го типу з ознаками розвитку ускладнень.

Дослідження "VA NEPHRON-D" здійснювалося із залученням пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і діабетичною нефропатією.

Ці дослідження показали, що, у порівнянні з монотерапією, застосування комбінованої терапії не призвело до отримання значимого корисного ефекту щодо наслідків і смертності з причини ниркових та/або серцево-судинних захворювань, але спричинило підвищення ризику гіперкаліємії, гострого пошкодження нирок та/або гіпотензії. Враховуючи подібні фармакодинамічні властивості інгібіторів АПФ і БРА II, отримані висновки є справедливими і для інших представників цих категорій лікарських засобів.

Таким чином, пацієнтам з діабетичною нефропатією не можна застосовувати разом інгібітори АПФ і БРА II.

Дослідження "ALTITUDE" (дослідження аліскірену при діабеті 2-го типу із застосуванням кінцевих точок, пов'язаних із серцево-судинними і нирковими захворюваннями) було присвячено вивченню користі від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або БРА II при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і хронічною хворобою нирок, серцево-судинним захворюванням, або з обома такими патологіями. Це дослідження було швидко припинено у зв'язку із зростанням ризику виникнення шкідливих ефектів. У порівнянні з групою плацебо, у пацієнтів групи аліскірену смерть з причини серцево-судинних захворювань та інсульту у чисельному відношенні була більш частою, а відповідні шкідливі ефекти і серйозні шкідливі ефекти (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) реєструвалися частіше також у пацієнтів групи аліскірену.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування та розподіл.*

Олмесартану медоксоміл – це проліки. Він швидко перетворюється у фармакологічно активний метаболіт олмесартан під дією естераз у слизовій оболонці кишечника і в портальній крові під час абсорбції з травного тракту.

У плазмі крові чи в продуктах виділення олмесартану медоксоміл, що не розпався, або незмінений боковий ланцюг медоксомільної групи не виявлялися. Середнє абсолютне значення біодоступності олмесартану з таблетованої лікарської форми становить 25,6 %.

Середнє максимальне значення ( $C_{max}$ ) олмесартану у плазмі крові досягається приблизно через 2 години після внутрішнього застосування препарату, і концентрація його у плазмі збільшується майже лінійно зі збільшенням одноразової пероральної дози до 80 мг.

Їжа практично не впливає на біодоступність олмесартану, тому олмесартану медоксоміл можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

У фармакокінетиці олмесартану не спостерігалось жодної клінічно значущої різниці за статтю.

Зв'язування олмесартану медоксомілу з білками плазми крові є значним (99,7 %), але потенціал для клінічно значущого зсуву величини зв'язування з білками при взаємодії олмесартану з іншими одночасно застосованими лікарськими засобами з високим ступенем зв'язування з білками є низьким (що підтверджується фактом відсутності клінічно значущої взаємодії між олмесартаном медоксомілом і варфарином). Зв'язування олмесартану з клітинами крові є незначним. Середній об'єм розподілу після внутрішньовенного введення є малим (16-29 л).

#### Метаболізм і виведення.

Загальний плазмовий кліренс, як правило, становив 1,3 л/год ( $CV$ , 19 %), і був відносно повільним порівняно з кровообігом у печінці (приблизно 90 л/год). Після введення одноразової пероральної дози олмесартану медоксомілу, поміченого ізотопом  $^{14}C$ , 10-16 % введеної радіоактивності виводилося із сечею (переважна кількість – протягом 24 годин після введення дози), а залишок радіоактивності виводився з фекаліями. Спираючись на показник системної доступності (25,6 %), можна підрахувати, що абсорбований олмесартан виводиться як нирками (приблизно 40 %), так і через печінку та жовчовивідні шляхи (приблизно 60 %). Вся виведена радіоактивність була визначена як олмесартан. Жодного іншого значущого метаболіту виявлено не було. Кишково-печінкова рециркуляція олмесартану є мінімальною. Оскільки значна частка олмесартану виводиться через жовчовивідні шляхи, застосування препарату пацієнтам з обструкцією жовчовивідних шляхів є протипоказаним.

Кінцевий період напіввиведення олмесартану знаходився у діапазоні від 10 до 15 годин після багаторазового перорального застосування. Стабільний стан досягався після прийому перших кількох доз препарату, причому подальшого його накопичення не спостерігалось через 14 днів повторного прийому. Нирковий кліренс становив приблизно 0,5-0,7 л/год і був незалежним від дози.

#### Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів.

##### *Особи літнього віку (від 65 років)*

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією величина площі під кривою «концентрація-час» ( $AUC$ ) у стабільному стані збільшувалася приблизно на 35 % у пацієнтів літнього віку (віком 65-75 років) і приблизно на 44 % у пацієнтів віком від 75 років, порівняно з групою молодшого віку. Це щонайменше частково може бути пов'язано із середнім зниженням функції нирок у цій групі пацієнтів.

##### *Порушення функції нирок*

У пацієнтів з легкими, помірними або тяжкими порушеннями функції нирок показники  $AUC$  у стабільному стані збільшилися відповідно на 62 %, 82 % і 179 % порівняно з такими показниками у здорових добровольців групи контролю.

##### *Порушення функції печінки*

Після одноразового перорального застосування показники  $AUC$  олмесартану у пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки були відповідно на 6 % і 65 % вищими, ніж такі показники у відповідних здорових добровольців. Через 2 години після прийому препарату здоровим добровольцям і пацієнтам з легким і помірним порушенням функції печінки незв'язана частка олмесартану становила відповідно 0,26 %, 0,34 % і 0,41 %. Після повторного прийому у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки середній показник  $AUC$  олмесартану був на 65 % більшим, ніж у відповідних здорових добровольців. Середні показники  $C_{max}$  олмесартану були подібними у пацієнтів з порушенням функції печінки та у здорових добровольців. Оцінку застосування олмесартану медоксомілу пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки не проводили.

##### *Взаємодія з іншими лікарськими засобами.*

Колесевелам (речовина, що зв'язує жовчні кислоти):

Одночасне застосування 40 мг олмесартану медоксомілу і 3750 мг колесевеламу гідрохлориду призвело до зниження  $C_{\max}$  (максимальної концентрації) олмесартану на 28 % і до зменшення показника AUC олмесартану на 39 %. Слабший ефект (зменшення показників  $C_{\max}$  і AUC на 4 % і 15 %, відповідно) спостерігався при застосуванні олмесартану медоксомілу за 4 години перед застосуванням колесевеламу гідрохлориду.

Період напіввиведення олмесартану скорочувався на 50-52 %, незалежно від того, яким чином його застосовували – одночасно з колесевеламу гідрохлоридом або за 4 години до застосування цього препарату.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Есенціальна артеріальна гіпертензія.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до одного з компонентів препарату. Вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Обструкція жовчовивідних шляхів. Одночасне застосування олмесартану із препаратами, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам, хворим на цукровий діабет та ниркову недостатність (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Дія інших лікарських засобів на олмесартану медоксоміл.

##### *Інші препарати з гіпотензивною дією*

Гіпотензивний ефект олмесартану медоксомілу може бути збільшений при одночасному застосуванні з іншими гіпотензивними препаратами.

##### *Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен*

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більшою частотою побічних ефектів, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності) порівнянно з окремим застосуванням препаратів, що діють на РААС.

##### *Препарати калію та калійзберігаючих діуретичних засобів*

При одночасному застосуванні препаратів, що діють на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему з калійзберігаючими діуретичними засобами, препаратами калію, замінниками солі, що містять калій, або іншими препаратами, що можуть підвищувати рівень калію (наприклад, гепарином), можливе підвищення концентрації калію у сироватці крові, тому таке одночасне застосування не рекомендується.

##### *Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)*

НПЗП, у тому числі ацетилсаліцилова кислота в дозі більше 3 г на добу, а також інгібітори ЦОГ-2 та антагоністи рецепторів ангіотензину II можуть діяти синергічно, зменшуючи клубочкову фільтрацію. Одночасне застосування цих препаратів пов'язано з ризиком гострої ниркової недостатності. У таких випадках треба контролювати функцію нирок на початку лікування та достатнє надходження рідини в організм пацієнта.

Крім цього, НПЗП при одночасному застосуванні можуть зменшувати антигіпертензивну дію антагоністів рецепторів ангіотензину II і призводити до зниження їх ефективності.

##### *Секвестрант жовчних кислот колесевелам*

Одночасне застосування секвестранту жовчних кислот колесевеламу гідрохлориду знижує системний вплив на пікові концентрації олмесартану у плазмі крові та скорочує період його напіввиведення. Застосування олмесартану медоксомілу щонайменше за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду зменшує їх взаємодію. Тому слід застосовувати олмесартану медоксомілу щонайменше за 4 години до прийому колесевеламу гідрохлориду.

##### *Інші препарати*

Помічено помірне зниження біодоступності олмесартану медоксомілу після лікування антацидами (магнію-алюмінію-гідроксид). Одночасне застосування з варфарином та дигоксином не впливає на фармакокінетику олмесартану медоксомілу.

#### Дія олмесартану медоксомілу на інші лікарські засоби.

##### *Препарати літію*

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та з антагоністами рецепторів ангіотензину II спостерігалось оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові та підвищення токсичності його препаратів, тому така комбінація не рекомендується. Якщо таке одночасне застосування необхідне, то таким пацієнтам рекомендується ретельний контроль концентрації літію в сироватці крові під час лікування.

#### *Інші препарати*

Не виявили клінічно значущої взаємодії олмесартану медоксомілу з варфарином, дигоксином, антацидом (алюмінію гідроксид/магнію гідроксид), гідрохлоротіазидом та правастатином. Зокрема, олмесартану медоксоміл суттєво не впливав на фармакодинаміку або фармакокінетику варфарину, або на фармакокінетику дигоксину.

Також не було виявлено клінічно значущої інгібуючої дії олмесартану медоксомілу на ферменти 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19/ 2D6, 2E1, 3A4 та цитохром P450 у людини *in vitro* та помічений мінімальний або нульовий індукований ефект щодо цитохрому P450 у щурів. Тому дослідження взаємодії *in vivo* з відомими інгібіторами та індукторами ферментів цитохрому P450 не проводили та клінічно значущих взаємодій між олмесартаном та препаратами, метаболізм яких забезпечується вищевказаними ферментами цитохрому P450, не очікується.

#### **Особливості застосування.**

##### *Зменшення об'єму циркулюючої крові*

У пацієнтів зі зменшеним об'ємом циркулюючої крові та/або низьким рівнем натрію у сироватці крові внаслідок інтенсивної терапії діуретиками, обмеженого споживання солі з їжею, діареї або блювання може розвинути симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після застосування першої дози препарату. Такі зміни слід усунути до початку лікування олмесартаном медоксомілом.

##### *Інші умови, пов'язані зі стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи*

Пацієнти, у яких судинний тонус та функція більшою мірою залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, наприклад, пацієнти із тяжкою застійною серцевою недостатністю або з патологією нирок, у тому числі зі стенозом ниркової артерії, можуть реагувати на інші препарати, що впливають на цю систему, гострою артеріальною гіпотензією, азотемією, олігурією або, у рідкісних випадках, гострою нирковою недостатністю. Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II може супроводжуватися подібними ефектами.

##### *Вазоренальна гіпертензія*

Застосування препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, у пацієнтів із двобічним стенозом ниркової артерії єдиної нирки, що функціонує, пов'язане з ризиком розвитку тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності.

##### *Порушення функції нирок та трансплантація нирки*

У пацієнтів з порушенням функції нирок, які застосовують олмесартану медоксоміл, рекомендується періодично контролювати концентрацію калію та креатиніну у сироватці крові. Застосування олмесартану медоксомілу не рекомендоване пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв). Досвід застосування олмесартану медоксомілу пацієнтам, які недавно перенесли трансплантацію нирки або у пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 12 мл/хв) відсутній.

##### *Порушення функції печінки*

Олмесартан медоксоміл не рекомендований для застосування пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки через відсутність досвіду його застосування.

##### *Гіперкаліємія*

Препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, можуть провокувати гіперкаліємію. Ризик її розвитку збільшується у пацієнтів літнього віку і може мати летальний результат при нирковій недостатності та цукровому діабеті, при супутньому застосуванні інших препаратів, що призводять до підвищення рівня калію та/або при наявності інтеркурентних захворювань.

Перед призначенням супутніх препаратів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, слід ретельно оцінити співвідношення можливої користі та можливого ризику цього лікування та розглянути інші можливості терапії. До основних факторів ризику гіперкаліємії відносяться:

- цукровий діабет, порушення функції нирок, пацієнти віком від 70 років;
- комбінація з одним або кількома препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та/або з препаратами калію. Деякі препарати, навіть класи препаратів можуть спричинити гіперкаліємію: замінники солі, калійвмісні препарати, калійзберігаючі діуретичні засоби, інгібітори

АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби, у тому числі селективні інгібітори ЦОГ-2, гепарин, імунодепресанти, наприклад, циклоспорин або такролімус, триметоприм;

- інтеркурентні захворювання та стани, у тому числі дегідратація, гостра декомпенсація серцевої діяльності, метаболічний ацидоз, збільшення тяжкості ниркових порушень, раптове порушення функції нирок, наприклад, при інфекційних захворюваннях, лізис клітин, наприклад, при гострій ішемії кінцівок, рабдоміолізі, політравмах.

У пацієнтів із такими факторами ризику рекомендується постійний контроль концентрації калію у сироватці крові.

#### *Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)*

Існує доказ того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС в пов'язана з одночасним застосуванням інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована.

Якщо терапія подвійної блокади вважається абсолютно необхідною, її слід проводити тільки під наглядом фахівця та за умови регулярного та ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід одночасно застосовувати пацієнтам з діабетичною нефропатією.

#### *Препарати літію*

Як і з іншими антагоністами рецепторів ангіотензину II, одночасне застосування літію з олмесартану медоксомілом не рекомендується.

#### *Стеноз устя аорти або мітральний стеноз; обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія*

Олмесартан медоксоміл з обережністю застосовувати пацієнтам зі стенозом устя аорти чи мітральним стенозом або з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

#### *Первинний альдостеронізм*

Пацієнти з первинним альдостеронізмом не реагують на антигіпертензивні препарати, що діють шляхом інгібування ренін-ангіотензинової системи. Таким чином, застосування олмесартану медоксомілу не рекомендується таким пацієнтам.

#### *Спру-подібна ентеропатія*

У дуже рідкісних випадках тяжка хронічна діарея з істотною втратою маси тіла, що виникала серед пацієнтів, які застосовують олмесартан протягом періоду від кількох місяців до року після початку прийому препарату, можливо, спричинене локалізованою реакцією гіперчутливості уповільненого типу. Кишкова біопсія таких пацієнтів часто вказувала на атрофію ворсинок. Якщо у пацієнта виникають такі симптоми під час лікування олмесартаном, необхідно виключити іншу етіологію. Слід розглянути припинення прийому олмесартану медоксомілу в тих випадках, коли інша етіологія не визначена. У випадках, коли симптоми зникають і спру-подібна ентеропатія підтверджена біопсією, лікування олмесартаном медоксомілом не слід поновлювати.

#### *Етнічні відмінності*

Як і у всіх антагоністів рецепторів ангіотензину II, антигіпертензивний ефект олмесартану медоксомілу дещо менший у представників негроїдної раси, ніж в інших пацієнтів, можливо, через більшу поширеність низького рівня реніну в цій популяції.

#### *Інше*

Значне зниження артеріального тиску на тлі лікування будь-якими антигіпертензивними засобами у пацієнтів з ішемічною хворобою серця або з порушенням мозкового кровообігу може призвести до інфаркту міокарда та інсульту.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із вродженою непереносимістю галактози, вродженою недостатністю лактази або з порушенням всмоктування глюкози та галактози.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних. Епідеміологічні дані про ризик тератогенного впливу інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності не були переконливими; однак невелике збільшення ризику не може бути виключеним. Хоча не існує контрольованих

епідеміологічних даних про ризик застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики не можуть існувати для цього класу препаратів. Якщо тривала терапія антагоністами рецепторів ангіотензину II має життєві показання, пацієнткам, які планують завагітніти, рекомендується застосовувати інші антигіпертензивні препарати, безпека застосування яких при вагітності доведена. При діагностуванні вагітності слід негайно припинити застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та призначити альтернативне лікування. У II та III триместрах антагоністи рецепторів ангіотензину II чинять токсичну дію на плід (пригнічення функції нирок, олігогідроамнія, затримка осифікації кісток черепа) та немовля (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). У випадку застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II у II та III триместрах треба визначити функцію нирок та осифікацію кісток черепа у плода за даними ультразвукового дослідження. За немовлятами, матері яких застосовували антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід проводити спостереження через можливу артеріальну гіпотензію.

Доведено, що олмесартан екскретується у молоко щурів, однак аналогічні дані для людини відсутні. Жінкам, які годують груддю, не слід застосовувати препарат через відсутність досвіду його застосування у цей період. Замість нього можна застосовувати інші антигіпертензивні препарати, безпека застосування яких у період годування груддю доведена, особливо при годуванні немовлят або недоношених дітей.

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

Препарат має незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами чи іншими механічними засобами. Запаморочення або підвищена втомлюваність можуть іноді виникати у пацієнтів, які приймають антигіпертензивну терапію, що може порушити здатність до реагування.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### *Дорослі*

Початкова добова доза олмесартану медоксомілу становить 10 мг 1 раз на добу. Якщо зменшення артеріального тиску недостатнє, то дозу слід збільшити до 20 мг 1 раз на добу. Якщо є необхідність, дозу препарату можна збільшити до 40 мг 1 раз на добу (максимальна добова доза) або додати до лікування гідрохлоротіазид.

Антигіпертензивний ефект олмесартану медоксомілу спостерігається, як правило, протягом 2 тижнів після початку лікування, а максимальний ефект спостерігається через 8 тижнів після початку терапії. Це слід мати на увазі при розгляді зміни режиму дозування для будь-якого пацієнта.

З метою дотримання режиму дозування препарат рекомендується застосовувати приблизно в один і той самий час кожен день, з або без їжі, наприклад, під час сніданку. Таблетки слід запивати достатньою кількістю рідини (наприклад, 1 склянкою води). Таблетку не слід розжовувати.

#### *Пацієнти літнього віку (від 65 років)*

Зазвичай немає необхідності у коригуванні дози пацієнтам літнього віку (див. рекомендовані дози для пацієнтів із порушенням функції нирок). При підвищенні добової дози до максимальної, що становить 40 мг, слід ретельно контролювати артеріальний тиск.

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Максимальна добова доза для пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 20-60 мл/хв) становить 20 мг, оскільки досвід застосування вищих доз у цій групі відсутній. Олмесартану медоксоміл не показаний при тяжкому порушенні функції нирок (кліренс креатиніну менше 20 мл/хв) через незначний досвід його застосування таким пацієнтам.

#### *Порушення функції печінки*

При порушенні функції печінки легкого ступеня тяжкості корекція дози не потрібна. При помірному ступені порушення початкова доза олмесартану медоксомілу становить 10 мг на добу, а максимальна – 20 мг. При супутньому призначенні пацієнтам із порушенням функції печінки діуретичних засобів та/або інших антигіпертензивних засобів необхідно ретельно спостерігати за рівнем артеріального тиску та функцією нирок. Олмесартан медоксоміл не показаний при тяжкому порушенні функції печінки через відсутність достатнього досвіду застосування. Олмесартан медоксоміл не слід застосовувати пацієнтам з обструкцією жовчовивідних шляхів.

#### ***Діти.***

Застосування препарату дітям не рекомендується через недостатність інформації щодо безпеки та ефективності застосування.

### **Передозування.**

Щодо передозування є лише обмежена інформація. Найвірогіднішим ефектом при передозуванні є артеріальна гіпотензія. У разі передозування за пацієнтом слід уважно спостерігати і проводити симптоматичну, підтримуючу терапію.

Даних щодо можливості виведення олмесартану медоксомілу шляхом діалізу немає.

### **Побічні реакції.**

Небажані ефекти отримані із клінічних досліджень Кардосалу®, досліджень безпеки препарату, що вийшов на ринок, та спонтанних повідомлень зібрані в таблиці. Побічні реакції розподіляються за частотою виникнення наступним чином: дуже часто ( $\square 1/10$ ); часто ( $\square 1/100, < 1/10$ ); іноді ( $\square 1/1000, < 1/100$ ); рідко ( $\square 1/10000, < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не може бути оцінена із наявних джерел).

<b>Класи прояву порушень і захворювань з боку систем органів за класифікацією MedDRA</b>	<b>Побічні реакції</b>	<b>Частота</b>
З боку системи крові та лімфатичної системи	Тромбоцитопенія	Нечасто
З боку імунної системи	Анафілактична реакція	Нечасто
З боку метаболізму та травлення	Гіпертригліцеридемія	Часто
	Гіперхолестеринемія	Нечасто
	Гіперурикемія	Часто
	Гіперкаліємія	Рідко
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
З боку органів слуху	Вертиго	Нечасто
З боку серця	Стенокардія	Нечасто
	Тахікардія	Нечасто
З боку судин	Артеріальна гіпотензія	Рідко
Респіраторні, торакальні і медіастинальні порушення	Бронхіт	Часто
	Фарингіт	Часто
	Кашель	Часто
	Риніт	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Гастроентерит	Часто
	Діарея	Часто
	Біль в животі	Часто
	Нудота	Часто
	Диспепсія	Часто
	Блювання	Нечасто
	Спру-подібна ентеропатія	Дуже рідко
З боку шкіри та підшкірних тканин	Екзантема	Нечасто
	Алергічний дерматит	Нечасто
	Кропив'янка	Нечасто
	Висипання	Нечасто
	Свербіж	Нечасто
	Алопеція	Невідомо
	Ангіоневротичний набряк	Рідко



Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Артрит	Часто
	Біль у спині	Часто
	Біль у кістках	Часто
	Міалгія	Нечасто
	Артралгія	Нечасто
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	М'язові судоми	Рідко
	Гематурія	Часто
	Інфекція сечовивідних шляхів	Часто
	Гостра ниркова недостатність	Рідко
Загальні порушення	Порушення функції нирок	Рідко
	Біль	Часто
	Біль у грудній клітці	Часто
	Периферичний набряк	Часто
	Грипозні симптоми	Часто
	Підвищена втомлюваність	Часто
	Набряк обличчя	Нечасто
	Астенія	Нечасто
	Загальне нездужання	Нечасто
Летаргічний стан	Рідко	
Зміни лабораторних параметрів	Підвищення рівня ферментів печінки	Часто
	Підвищення рівня сечовини у крові	Часто
	Підвищення рівня креатинфосфокінази у крові	Часто
	Підвищення рівня креатиніну у крові	Рідко

Повідомлялося про поодинокі випадки рабдоміолізу, пов'язані за часом із застосуванням блокаторів рецепторів ангіотензину II.

*Додаткова інформація про особливі групи пацієнтів*

У пацієнтів літнього віку частота прояву артеріальної гіпотензії дещо збільшується – від категорії «рідко» до категорії «нечасто».

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

14 таблеток у блістері, по 1 або по 2 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Берлін-Хемі АГ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Виробник.**

Даїчі Санкіо Юроуп ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Луїпольдштрассе 1, 85276

Пфафенхофен, Німеччина.

**Виробник.**

Лабораторіос Менаріні С.А.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Альфонс XII, 587 08918 Бадалона, Іспанія.

**Заявник.**

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

**Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.**

1, Авеню де ла Гар, L-1611, Люксембург.