Аттенто



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой красновато-коричневого цвета, круглые, двояковыпуклые, с тиснением "C77" на одной стороне; на поперечном разрезе ядро белого цвета.

	1 таб.
олмесартан медоксомил	40 мг
амлодипина безилат	13.888 мг,
что соответствует содержанию амлодипина	10 мг

Вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный - 70 мг, целлюлоза микрокристаллическая силиканизированная - 65.312 мг, кроскармеллоза натрия - 10 мг, магния стеарат - 0.8 мг.

Состав пленочной оболочки: опадрай II красный 85F25467, состоящий из: поливинилового спирта - 3.2 мг, титана диоксида (E 171) - 1.492 мг, макрогола - 1.616 мг, талька - 1.184 мг,красителя оксид железа желтый (E 172) - 0.108 мг, красителя оксид железа красный (E 172) - 0.4 мг.

14 шт. - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.
14 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный гипотензивный препарат, в состав которого входят антагонист рецепторов ангиотензина II - олмесартана медоксомил и блокатор медленных кальциевых каналов - амлодипин. Комбинация двух действующих веществ обладает синергическим антигипертензивным действием, вследствие чего АД снижается в большей степени, чем при приеме каждого из них в отдельности.

В 8-недельном двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 1940 пациентов было показано, что антигипертензивное действие препарата развивается, как правило, в течение первых 2 недель терапии. Как было показано в трех исследованиях, при применении препарата 1 раз/сут антигипертензивный эффект препарата сохраняется в течение 24 ч, при этом остаточное/пиковое отношение для систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) варьировало от 71% до 82%. Антигипертензивный эффект был подтвержден при амбулаторном мониторировании АД и не зависел от возраста и пола, а также от наличия у пациентов сахарного диабета. В двух открытых нерандомизированных расширенных исследованиях устойчивая эффективность препарата в дозировке 5 мг+40 мг была показана для 49-67% пациентов в течение одного года применения.

В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании добавление амлодипина в дозе 5 мг

при недостаточной эффективности предшествующей (в течение 8 недель) монотерапии олмесартана медоксомилом в дозе 20 мг приводило через 8 недель к снижению САД и ДАД на 16.2 и 10.6 мм рт.ст. (p=0.0006) соответственно. Доля пациентов, у которых были достигнуты целевые значения АД (<140/90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета и <130/80 мм рт.ст. для пациентов с сахарным диабетом), составила 44.5% при комбинированной терапии олмесартана медоксомилом в дозе 20 мг и амлодипином в дозе 5 мг по сравнению с 28.5% при монотерапии 20 мг олмесартана медоксомилом.

В другом исследовании добавление 20 мг (40 мг) олмесартана медоксомила при недостаточной эффективности предшествующей монотерапии амлодипином в дозе 5 мг (в течение 8 недель) приводило через 8 недель к снижению САД и ДАД на 15.3 и 9.3 мм рт.ст. соответственно (добавление 40 мг олмесартана медоксомила - на 16.7 и 9.5 мм рт.ст.). У пациентов, продолжавших получать монотерапию амлодипином в дозе 5 мг, САД и ДАД через 8 недель снизились на 9.9 и 5.7 мм рт.ст. соответственно.

Доля пациентов, у которых были достигнуты целевые значения АД (<140/90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета и <130/80 мм рт.ст. для пациентов с сахарным диабетом), составила 29.9% в группе монотерапии амлодипином в дозе 5 мг, 53.5% - в группе комбинированного препарата в дозировке 5 мг+20 мг и 50.5% - в группе комбинированного препарата в дозировке 5 мг+40 мг.

В 8-недельном двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании с участием 1940 пациентов (71% - европеоидной расы и 29% - других рас) применение препарата (при любом сочетании доз его компонентов) приводило к существенно более выраженному снижению САД и ДАД по сравнению с монотерапией. Степень снижения САД/ДАД зависела от применяемых доз амлодипина/олмесартана медоксомила: -24/-14 мм рт.ст. (5 мг+20 мг), -25/-16 мм рт.ст. (5 мг+40 мг) и -30/-19 мм. рт.ст. (10 мг+40 мг).

При применении препарата в дозировке 5 мг+40 мг отмечалось дополнительное снижение САД/ДАД в положении сидя на 2.5/1.7 мм рт.ст. по сравнению с применением препарата в дозировке 5 мг+20 мг. Аналогично, применение препарата в дозировке 10 мг+40 мг приводило к дополнительному снижению САД/ДАД в положении сидя на 4.7/3.5 мм рт.ст. в сравнении с применением препарата в дозировке 5 мг+40 мг. Доля пациентов, у которых удалось достигнуть целевых значений АД (<140/90 мм рт.ст. для пациентов без сахарного диабета и <130/80 мм рт.ст. для пациентов с сахарным диабетом), составила 42.5%, 51% и 49.1% для препарата в дозировке 5 мг+20 мг, 5 мг+40 мг и 10 мг+40 мг соответственно.

Амлодипин

Амлодипин является блокатором медленных кальциевых каналов, блокирующим входящий трансмембранный ток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов через потенциалзависимые каналы L-типа. Экспериментальные данные свидетельствуют, что амлодипин взаимодействует как с дигидропиридиновыми, так и с недигидропиридиновыми участками связывания. Амлодипин обладает относительной вазоселективностью и оказывает большее влияние на клетки гладкой мускулатуры сосудов, чем на кардиомиоциты. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов, вызывающим уменьшение периферического сопротивления сосудов и снижение АД.

Амлодипин вызывает дозозависимое продолжительное снижение АД у пациентов с артериальной гипертензией. Не имеется данных о развитии артериальной гипотензии после приема первой дозы амлодипина, о тахифилаксии во время длительного лечения или о синдроме отмены.

При применении в терапевтических дозах у пациентов с артериальной гипертензией амлодипин вызывает расширение сосудов, приводящее к снижению АД (в положении больного лежа, сидя и стоя). При длительном применении снижение АД не сопровождается значимым изменением ЧСС и концентрации катехоламинов в плазме крови. При артериальной гипертензии у пациентов с нормальной функцией почек применение амлодипина в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, повышению СКФ и усилению эффективного почечного кровотока без изменения фильтрационной фракции и уровня протеинурии.

В исследованиях гемодинамики у пациентов с сердечной недостаточностью, а также в клинических исследованиях с участием пациентов с сердечной недостаточностью (II-IV ФК по классификации NYHA) при проведении стресс-теста амлодипин не ухудшал состояния пациентов, что оценивали по переносимости физических нагрузок, фракции выброса левого желудочка, а также по клиническим признакам и симптомам.

В плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE) с участием пациентов с сердечной недостаточностью (III-IV ФК по классификации NYHA), получавших дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, было показано, что амлодипин не повышает риск развития осложнений и/или смертность (общую и от сердечно-сосудистых причин) у пациентов с сердечной недостаточностью.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-II) с участием пациентов с сердечной недостаточностью (III-IV ФК по классификации NYHA) без клинических симптомов или объективных данных, свидетельствующих об ИБС, принимающих ингибиторы АПФ, дигоксин и диуретики, было показано, что применение амлодипина не оказывало влияния на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин.

В двойном слепом рандомизированном исследовании (ALLHAT) было проведено сравнение эффективности применения амлодипина в дозе 2.5-10 мг/сут или лизиноприла в дозе 10-40 мг/сут в качестве терапии первого выбора, и применение тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12.5-25 мг/сут при артериальной гипертензии от легкой до умеренной степени тяжести. В общей сложности 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше было включено в исследование и находилось под наблюдением в среднем в течение 4.9 лет. Комбинированная первичная конечная точка включала летальный исход у пациентов с ИБС или нелетальный

инфаркт миокарда. Статистически значимых различий во влиянии на первичную конечную точку исследования в группах амлодипина и хлорталидона отмечено не было. Достоверного различия в отношении смертности от всех причин между этими группами также отмечено не было.

Олмесартана медоксомил

Олмесартана медоксомил является мощным специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT_1). Ангиотензин II является первичным вазоактивным компонентом РААС и играет значимую роль в патофизиологии артериальной гипертензии путем воздействия на AT_1-рецепторы. Олмесартан, препятствуя связыванию ангиотензина II с AT_1-рецепторами в тканях (включая гладкие мышцы сосудов и надпочечники), блокирует его сосудосуживающее действие, а также эффекты, связанные с влиянием ангиотензина II на секрецию альдостерона. Специфический антагонизм олмесартана в отношении AT_1-рецеторов приводит к увеличению активности 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 олмесартана медоксомила, о тахифилаксии во время длительного лечения или о синдроме отмены.

Прием олмесартана медоксомила 1 раз/сут обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение 24 ч. Разделение суточной дозы на два приема оказывает антигипертензивный эффект, аналогичный возникающему при приеме той же суточной дозы единовременно. Антигипертензивное действие олмесартана медоксомила наступает, как правило, уже через 2 недели, а максимальный эффект развивается приблизительно через 8 недель после начала терапии.

В рандомизированном исследовании ROADMAP с участием 4447 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, нормоальбуминурией и, по меньшей мере, одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска, оценивалась способность олмесартана увеличивать время до появления микроальбуминурии. В период исследования (медиана наблюдения составила 3.2 г) пациенты принимали олмесартан или плацебо в дополнение к другим гипотензивным средствам (за исключением ингибиторов АПФ или других антагонистов рецепторов ангиотензина II). Исследование показало снижение риска в отношении первичной конечной точки (время до появления микроальбуминурии) на 23% в пользу олмесартана (ОФР 0.770; 95.1% ДИ: 0.630-0.941; p=0.0104). Сердечно-сосудистые осложнения (вторичные конечные точки) были зарегистрированы у 96 пациентов (4.3%) в группе олмесартана и у 94 пациентов (4.2%) в группе плацебо.

В рандомизированном исследовании ORIENT, проведенном в Японии и Китае, изучалось влияние олмесартана на почечные и сердечно-сосудистые исходы у 577 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и выраженной нефропатией. Во время исследования (медиана наблюдения составила 3.1 лет) пациенты получали олмесартан или плацебо в дополнение к другим гипотензивным препаратам, включая ингибиторы АПФ.

Первичная комбинированная конечная точка (время до события, которое произойдет первым: удвоение концентрации креатинина в плазме крови, развитие терминальной стадии хронической болезни почек, смерть от всех причин) была зарегистрирована у 116 пациентов в группе олмесартана (41.1%) и у 129 пациентов в группе плацебо (45.4%) (ОФР 0.97; 95% ДИ: 0.75-1.24; p=0.791).

Фармакокинетика

После приема внутрь препарата C_{max} олмесартана и амлодипина в плазме крови достигается через 1.5-2 ч и 6-8 ч соответственно. Скорость и степень всасывания олмесартана медоксомила и амлодипина в составе комбинированного препарата соответствуют скорости и степени всасывания этих компонентов в виде монопрепаратов. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность олмесартана медоксомила и амлодипина.

Амлодипин

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, время достижения C_{max} составляет 6-12 ч после приема. Абсолютная биодоступность составляет около 64-80%. V_d составляет около 21 л/кг. Связывание с белками плазмы in vitro для циркулирующего в крови амлодипина составляет приблизительно 97.5%. Одновременный прием пищи не оказывает значительного влияния на всасывание амлодипина.

Амлодипин в значительной степени метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, 10% исходного вещества и 60% метаболитов выделяется почками.

После однократного приема $T_{1/2}$ из плазмы крови в терминальной фазе составляет около 35-50 ч.

Олмесартана медоксомил

Олмесартана медоксомил является пролекарством. Быстро превращается в фармакологически активный метаболит под действием ферментов (эстераз) в слизистой оболочке кишечника и в портальной крови во время абсорбции из ЖКТ. Олмесартана медоксомил в неизмененном виде или с интактным фрагментом медоксомила не обнаруживается в плазме крови и/или кале. Биодоступность олмесартана в среднем составляет 25.6%. Одновременный прием пищи не оказывает значительного влияния на биодоступность олмесартана, поэтому олмесартана медоксомил можно принимать независимо от приема пищи.

C_{max} олмесартана в плазме крови в среднем достигается через 2 ч после приема олмесартана медоксомила внутрь и

возрастает приблизительно линейно с увеличением однократной дозы до 80 мг.

Для олмесартана характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови (99.7%), однако потенциал для клинически значимого смещения величины связывания с белками при взаимодействии олмесартана с другими высокосвязывающимися и одновременно применяемыми лекарственными средствами является низким (подтверждением тому служит отсутствие клинически значимого взаимодействия между олмесартаном и варфарином). Степень связывания олмесартана с клетками крови незначительна. Средний V_d после в/в введения низкий (16-29 л).

Равновесное состояние достигается после приема нескольких первых доз препарата, после 14 дней повторного применения дальнейшая кумуляция не наблюдается.

Общий плазменный клиренс обычно составляет 1.3 л/ч (коэффициент вариации - 19%) и является относительно низким по сравнению с печеночным кровотоком (приблизительно 90 л/ч).

Выведение олмесартана осуществляется двумя путями. После однократного приема внутрь олмесартана медоксомила, меченного изотопом ^{14}C, 10-16% радиоактивного вещества выделялось почками (большая часть в течение 24 ч после приема олмесартана медоксомила), оставшееся радиоактивное вещество выделялось через кишечник. С учетом системной биодоступности, равной 25.6%, можно рассчитать, что приблизительно 40% всосавшегося олмесартана выводится через почки, а около 60% - через гепатобилиарную систему. Выделившееся радиоактивное вещество было представлено олмесартаном. Других метаболитов не обнаружено. Кишечно-печеночная рециркуляция олмесартана минимальна. $T_{1/2}$ олмесартана составляет 10-15 ч после многократного приема внутрь. Почечный клиренс составляет приблизительно 0.5-0.7 л/ч и не зависит от дозы препарата.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови не различается у пациентов пожилого возраста и у молодых пациентов. У пожилых пациентов наблюдается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и удлинению $T_{1/2}$.

У пациентов пожилого (65-75 лет) и старческого возраста (75 лет и старше) с артериальной гипертензией AUC в равновесном состоянии для олмесартана больше на 35% и приблизительно на 44% соответственно, по сравнению с AUC олмесартана у более молодых пациентов, что может быть частично связано с возрастным снижением функции почек.

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится из организма при проведении диализа.

По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с почечной недостаточностью легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести AUC олмесартана увеличивается приблизительно на 62%, 82% и 179% соответственно.

Опыт клинического применения амлодипина у пациентов с печеночной недостаточностью ограничен. У пациентов этой группы наблюдается снижение клиренса амлодипина и удлинение $T_{1/2}$, что приводит к увеличению AUC приблизительно на 40-60%.

После однократного приема внутрь значения AUC олмесартана были на 6% и 65% выше у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами. Несвязанная фракция олмесартана через 2 ч после приема внутрь однократной дозы препарата у здоровых добровольцев, у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести составляла 0.26%, 0.34% и 0.41% соответственно. При многократном приеме внутрь AUC олмесартана у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной 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. Поскольку большая часть олмесартана выводится через гепатобилиарную систему, то применение препарата у пациентов с обструкцией желчевыводящих путей противопоказано.

Показания к применению:

Эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином).

Относится к болезням:

- Гипертензия

Противопоказания:

Печеночная недостаточность тяжелой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаз; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (КК менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояние после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт.ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1.73^{2}м площади поверхности тела); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); повышенная чувствительность к олмесартана медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата.

С осторожностью: стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия; гиповолемия (в т.ч. вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией РААС; хроническая сердечная недостаточность (III-IV ФК по классификации NYHA); хронические формы ИБС; острые формы ИБС (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); СССУ; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, 1 раз/сут, в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды).

Перед назначением комбинированного препарата рекомендуется предварительный подбор доз каждого из действующих веществ в отдельности (олмесартана медоксомила и амлодипина).

Рекомендуемая доза - 1 таб. препарата, содержащего 5 мг амлодипина и 20 мг олмесартана медоксомила.

При отсутствии адекватного снижения АД на фоне приема комбинированного препарата в дозировке 5 мг+20 мг возможно применение препарата в дозировке 5 мг+40 мг (1 таб.)/сут.

При отсутствии адекватного снижения АД на фоне приема комбинированного препарата в дозировке 5 мг+40 мг возможно применение препарата в дозировке 10 мг+40 мг (1 таб.)/сут.

Максимальная суточная доза олмесартана медоксомила составляет 40 мг. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг.

У **пациентов в возрасте 65 лет и старше** с нормальной функцией почек коррекции дозы препарата не требуется. При увеличении дозы олмесартана медоксомила до максимальной (40 мг/сут) у пожилых пациентов необходимо осуществлять тщательный контроль АД.

При применении препарата у **пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин)** рекомендуется проводить периодический мониторинг содержания калия и креатинина в плазме крови. Максимальная доза олмесартана медоксомила для пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести составляет 20 мг 1 раз/сут, поскольку опыт применения более высоких доз у данной категории пациентов ограничен. У **пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (КК менее 20 мл/мин)** применение препарата противопоказано.

У **пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** препарат следует применять с осторожностью. При печеночной недостаточности легкой или умеренной степени тяжести максимальная доза олмесартана медоксомила составляет 20 мг 1 раз/сут. Применение амлодипина у пациентов с нарушением функции печени следует начинать с минимальной дозы (5 мг). При одновременном применении с диуретиками и/или другими гипотензивными препаратами у пациентов с нарушением функции печени рекомендуется тщательный контроль АД и функции почек. Применение препарата противопоказано у **пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью)** (опыт применения отсутствует).

Побочное действие:

Возможные побочные эффекты приведены ниже в соответствии с классификацией ВОЗ по нисходящей частоте возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко, включая отдельные сообщения (<1/10 000), частота неизвестна (невозможно установить частоту по имеющимся данным).

Комбинация амлодипина и олмесартана медоксомила

Со стороны иммунной системы: редко - аллергические реакции, реакции гиперчувствительности, крапивница.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль; нечасто - гипестезия, парестезия, постуральное головокружение, сонливость; редко - синкопе.

Нарушения психики: нечасто - снижение либидо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - ощущение сердцебиения, тахикардия, выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия; редко - "приливы" крови к лицу.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - кашель, диспноэ.

Со стороны органа слуха и равновесия: нечасто - вертиго.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - сухость во рту, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - поллакиурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - эректильная дисфункция/импотенция.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто - кожная сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - боль в спине, судороги мышц, боль в конечностях.

Прочие: часто - повышенная утомляемость, периферические отеки, отек мягких тканей; нечасто - астения; редко - отек лица.

Со стороны лабораторных показателей: нечасто - повышение/понижение содержания калия в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности ГГТ.

Амлодипин (монотерапия)

Со стороны системы кроветворения: очень редко - лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны иммунной системы: очень редко - реакции гиперчувствительности, ангионевротический отек, крапивница.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко - повышение концентрации глюкозы в плазме крови.

Нарушения психики: нечасто - депрессия, бессонница, раздражительность, лабильность настроения (включая тревогу); редко - спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль, сонливость; нечасто - нарушение вкусовых ощущений, нарушение сна, гипестезия, парестезия, синкопе, тремор, атаксия, амнезия, периферическая невропатия; очень редко - гипертонус, паросмия, апатия, ажитация.

Со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрения (включая диплопию), ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах.

Со стороны органа слуха: нечасто - шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - "приливы" крови к лицу, ощущение сердцебиения; нечасто - стенокардия (включая обострение ИБС), выраженное снижение АД; очень редко - нарушение ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцательную аритмию), развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - диспноэ, ринит, носовое кровотечение; очень редко - кашель.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боль в животе, тошнота; нечасто - функциональные нарушения кишечника (включая диарею и запор), сухость слизистой оболочки полости рта, диспепсия, рвота; очень редко - гастрит, гиперплазия десен, панкреатит, повышение активности ферментов печени (в большинстве случаев на фоне холестаза), гепатит, желтуха, гипербилирубинемия.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто - алопеция, экзантема, повышенное потоотделение, кожный зуд, кожная сыпь (в т.ч. геморрагическая), нарушения пигментации кожи; очень редко - многоформная эритема, эксфолиативный дерматит, фотосенсибилизация, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - артралгия (боль в суставах), боль в спине, миалгия, судороги мышц; редко - миастения.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - учащенное мочеиспускание, болезненные позывы на

мочеиспускание, никтурия; очень редко - дизурия, полиурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочной железы: нечасто - эректильная дисфункция/импотенция, гинекомастия.

Прочие: часто - повышенная утомляемость, отеки, отек в области лодыжек; нечасто - астения, боль в грудной клетке, общее недомогание, боль неуточненной локализации, снижение/увеличение массы тела.

У пациентов, принимавших амлодипин, также сообщалось о единичных случаях развития экстрапирамидного синдрома.

Олмесартана медоксомил (монотерапия)

Со стороны системы кроветворения: нечасто - тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто - анафилактические реакции, аллергический дерматит, крапивница; редко - ангионевротический отек.

Со стороны обмена веществ и питания: часто - повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови; редко - повышение содержания калия в плазме крови.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение, головная боль.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - стенокардия; редко - выраженное снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: часто - фарингит, ринит, бронхит, кашель.

Со стороны органа слуха и равновесия: нечасто - вертиго.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, диспепсия, гастроэнтерит, боль в животе, тошнота, повышение активности печеночных ферментов; нечасто - рвота; очень редко - спру-подобная энтеропатия.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - гематурия, инфекции мочевых путей; редко - острая почечная недостаточность, почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто - экзантема, кожная сыпь, зуд.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - боль в костях, артрит; нечасто - миалгия; редко - судороги мышц.

Прочие: часто - боль в спине, боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неуточненной локализации; нечасто - отек лица, астения, общее недомогание; редко - сонливость.

Со стороны лабораторных показателей: часто - повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности КФК; редко - повышение концентрации креатинина в плазме крови.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Данные о применении препарата во время беременности отсутствуют. Однако, ввиду имеющихся сообщений о тяжелом тератогенном действии лекарственных средств, действующих непосредственно на РААС, применение препарата при беременности противопоказано.

В случае применения антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности необходимо проводить ультразвуковое исследование с целью оценки функции почек и оссификации костей черепа плода. Новорожденные, чьи матери принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны наблюдаться на предмет возможного развития артериальной гипотензии и нарушения функции почек.

Данные, полученные в ходе наблюдений за ограниченным количеством беременных женщин, не показали, что амлодипин или другие блокаторы медленных кальциевых каналов оказывают негативное влияние на состояние плода. Однако при этом имеется риск увеличения продолжительности родов.

Пациенток, планирующих беременность, рекомендуется перевести на антигипертензивные препараты других групп, безопасность применения которых при беременности доказана, за исключением случаев, когда препарат назначается по жизненным показаниям. В случае наступления беременности во время терапии комбинированным препаратом его следует немедленно отменить и, при необходимости, назначить альтернативное лечение с доказанным профилем безопасности применений во время беременности.

Показано, что олмесартана медоксомил проникает в грудное молоко у крыс, однако аналогичные данные для

человека отсутствуют. В связи с отсутствием достоверных данных, применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Антигипертензивный эффект препарата может усиливаться при одновременном применении с *другими гипотензивными лекарственными средствами (например, альфа-адреноблокаторами, диуретиками)*.

Амлодипин

При одновременном применении амлодипина и *других антигипертензивных препаратов* их гипотензивные эффекты суммируются.

При одновременном применении амлодипина с *мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4(ингибиторами протеаз, азольными противогрибковыми препаратами, макролидами типа эритромицина или кларитромицина, верапамилом или дилтиаземом)* возможно значительное повышение концентрации амлодипина в плазме крови. Клинические проявления данного взаимодействия могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста, что может потребовать дополнительного наблюдения за состоянием пациентов и коррекции дозы.

Следует учитывать, что при одновременном применении с *индукторами изофермента CYP3A4 (такими, как рифампицин, Зверобой продырявленный)* возможно снижение концентрации амлодипина в плазме крови. Применять амлодипин одновременно с индукторами изофермента CYP3A4 следует с осторожностью.

В исследованиях на животных после приема блокатора медленных кальциевых каналов (верапамила) и в/в введения *дантролена* (препарат для лечения злокачественной гипертермии) на фоне развития гиперкалиемии отмечались случаи фибрилляции желудочков и развития сердечно-сосудистой недостаточности с летальным исходом. В связи с риском развития гиперкалиемии, у пациентов, склонных к злокачественной гипертермии, а также на фоне применения дантролена при злокачественной гипертермии, рекомендуется избегать применения блокаторов медленных кальциевых каналов, таких как амлодипин.

Несмотря на то, что при применении амлодипина отрицательного инотропного действия как правило не отмечается, некоторые блокаторы медленных кальциевых каналов могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических *препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарона, хинидина).*

Однократный прием *силденафила* в дозе 100 мг у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Однократный и повторный прием амлодипина в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику *этанола*.

Противовирусные средства (например, ритонавир) увеличивают плазменные концентрации блокаторов медленных кальциевых каналов, в т.ч. амлодипина.

Нейролептики и изофлуран усиливают антигипертензивное действие блокаторов медленных кальциевых каналов производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут снижать действие блокаторов медленных кальциевых каналов.

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

Одновременное применение *алюминий- или магнийсодержащих антацидов* не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

В клинических исследованиях на предмет лекарственного взаимодействия влияния амлодипина на фармакокинетику *аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина* отмечено не было.

Одновременное применение амлодипина (10 мг) и *симвастатина* (80 мг) в течение длительного времени приводило к увеличению концентрации симвастатина в плазме крови на 77% по сравнению с приемом только симвастатина. Доза симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, не должна превышать 20 мг/сут.

Не рекомендуется одновременное применение амлодипина и *грейпфрутового сока*, т.к. у отдельных пациентов возможно повышение биодоступности и усиление антигипертензивного действия амлодипина.

При одновременном применении амлодипин может усиливать токсическое действие *такролимуса* или *циклоспорина*, поэтому необходимо контролировать концентрацию циклоспорина и такролимуса в плазме крови и корректировать дозу в случае необходимости.

Олмесартана медоксомил

Не рекомендуется одновременное применение с *калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, заменителями пищевой соли, содержащими калий, или другими лекарственными средствами, повышающими*

содержание калия в плазме крови (например, НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), иммунодепрессанты (например, циклоспорин или такролимус), триметоприм, ингибиторы АПФ, гепарин). В случае необходимости одновременного применения указанных препаратов и олмесартана медоксомила необходим тщательный контроль содержания калия в плазме крови.

Данные клинических исследований показывают, что *двойная блокада 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 СКФ менее 60 мл/мин/1.73^{2}м площади поверхности тела).

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 следует проводить под контролем врача и сопровождать регулярным мониторингом функции почек, показателей АД и содержания электролитов в плазме крови.

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

При одновременном применении олмесартана медоксомил не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику и фармакодинамику *варфарина* или фармакокинетику *дигоксина*.

Одновременное применение олмесартана медоксомила с *правастатином* у здоровых добровольцев не оказывало клинически значимых эффектов на фармакокинетику каждого из препаратов.

Имеются сообщения об обратимом повышении концентрации лития в плазме крови и проявлении токсичности при одновременном применении *препаратов лития* с ингибиторами АПФ и 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.

Клинически значимого ингибирующего действия олмесартана на изоферменты CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 in vitro не выявлено, в отношении цитохрома P450 крысы отмечен минимальный или нулевой индуцирующий эффект, что позволяет предположить отсутствие клинически значимого взаимодействия при одновременном применении олмесартана медоксомила и препаратов, метаболизирующихся при участии вышеуказанных изоферментов системы цитохрома P450.

При одновременном применении *НПВП, включая неселективные НПВП, селективные ингибиторы ЦОГ-2, ацетилсалициловую кислоту (в дозе более 3 г/сут),* и антагонистов рецепторов ангиотензина II возможно повышение риска развития острой почечной недостаточности, поэтому рекомендуется контроль функции почек, особенно в начале применения, а также регулярный прием пациентом достаточного количества жидкости.

Вместе с тем, одновременное применение НПВП и антагонистов рецепторов ангиотензина II может приводить к ослаблению антигипертензивного действия антагонистов рецепторов ангиотензина II, приводя к частичной потере их терапевтической эффективности.

При одновременном применении *колесевелама гидрохлорида* (секвестранта желчных кислот) и олмесартана медоксомила отмечается ослабление системного действия олмесартана медоксомила, снижение его C_{max} и $T_{1/2}$. Прием олмесартана медоксомила по крайней мере за 4 ч до приема колесевелама гидрохлорида приводит к ослаблению данного взаимодействия. Олмесартана медоксомил следует принимать как минимум за 4 ч до приема колесевелама гидрохлорида.

Особые указания и меры предосторожности:

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, у которых функция почек может в значительной степени зависеть от активности РААС (например, у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки), применение лекарственных средств, влияющих на РААС (например, антагонистов рецепторов ангиотензина II), может привести к развитию острой артериальной гипотензии, олигурии, азотемии или, в редких случаях, острой почечной недостаточности. Таким образом, у пациентов с сердечной недостаточностью препарат следует применять с осторожностью.

Т.к. препарат содержит амлодипин, то его, как и другие сосудорасширяющие препараты, следует применять с осторожностью у пациентов с аортальным и/или миртальным стенозом, а также у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Блокаторы медленных кальциевых каналов следует применять с осторожностью у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, т.к. имеются данные, что они могут повышать риск возникновения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертность. Однако в исследованиях с участием пациентов с сердечной недостаточностью было показано, что амлодипин не повышает риск развития осложнений и/или смертность.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании амлодипина у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III и IV ФК по классификации NYHA) было отмечено увеличение числа сообщений о развитии отека легких в группе амлодипина по сравнению с группой плацебо.

Как и при приеме любых гипотензивных препаратов, чрезмерное снижение АД у пациентов с ИБС и с цереброваскулярными заболеваниями может привести к развитию инфаркта или ишемического инсульта.

У пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией, возникшими в результате интенсивной терапии диуретиками, ограничения потребления поваренной соли с пищей, диареи или рвоты, может возникнуть симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Данные состояния следует скорректировать до назначения препарата или же пациента следует тщательно наблюдать на начальном этапе терапии.

Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ, при применении препарата возможно развитие гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушениями функции почек и/или сердечной недостаточностью. При назначении препарата пациентам этой группы рекомендуется тщательный контроль содержания калия и креатинина в плазме крови.

Опыт применения препарата у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, или у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (КК менее 12 мл/мин) отсутствует.

У пациентов с печеночной недостаточностью возможно усиление эффекта амлодипина и олмесартана медоксомила. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести доза олмесартана медоксомила не должна превышать 20 мг. У пациентов с печеночной недостаточностью применение амлодипина следует начинать с самой низкой дозы и соблюдать осторожность как в начале лечения, так и при увеличении дозы.

Препарат следует применять с осторожностью одновременно с калиевыми добавками, калийсберегающими диуретиками, заменителями пищевой соли, содержащими калий или другими лекарственными средствами, которые могут повысить содержание калия (гепарин); при этом рекомендуется регулярный контроль содержания калия в крови.

Пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не реагируют на гипотензивные препараты, подавляющие РААС. Поэтому назначение препарата нецелесообразно пациентам данной категории.

Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II, антигипертензивный эффект препарата у представителей негроидной расы может быть несколько меньше, чем у других пациентов, возможно, вследствие большей распространенности низкого уровня ренина в данной популяции.

Сообщалось о случаях, когда у пациентов, принимающих блокаторы медленных кальциевых каналов, возникали обратимые биохимические изменения в головке сперматозоида. Клинических данных в отношении потенциального воздействия амлодипина на фертильность недостаточно.

Учитывая наличие в составе амлодипина, в период применения препарата необходим контроль следующих параметров: массы тела, количество потребляемой поваренной соли, соблюдения гигиены полости рта и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

В очень редких случаях сообщалось о развитии тяжелой хронической диареи, сопровождающейся существенной 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 в этих случаях часто наблюдалась атрофия ворсинок кишечника. В случае появления указанных выше симптомов на фоне применения олмесартана медоксомила следует исключить другие возможные причины возникновения диареи. Если же установить возможные причины не удается, применение препаратов, содержащих олмесартана медоксомил, следует прекратить. В случае подтверждения при биопсии наличия спру-подобной энтеропатии, применение препаратов, содержащих олмесартана медоксомила, возобновлять не следует, даже после исчезновения симптомов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В период лечения препаратом необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и другими механизмами, при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (т.к. возможно развитие таких побочных эффектов как головная боль, головокружение, тошнота и повышенная утомляемость, особенно в начале лечения).