

პროდუქტის ზოგადი დახასიათება

1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

ატენტო® პლუსი 20 მგ/5 მგ/12.5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

ატენტო® პლუსი 40 მგ/10 მგ/12.5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები

2. თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

ატენტო® პლუსი 20 მგ/5 მგ/12.5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები:

აპკიანი გარსით დაფარული თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 20 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილს, 5 მგ ამლოდიპინს (ამლოდიპინის ბესილატის სახით) და 12.5 მგ ჰიდროქლორთიაზიდს.

ატენტო® პლუსი 40 მგ/10 მგ/12.5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები:

აპკიანი გარსით დაფარული თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილს, 10 მგ ამლოდიპინს (ამლოდიპინის ბესილატის სახით) და 12.5 მგ ჰიდროქლორთიაზიდს.

დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალი იხილეთ პარაგრაფში 6.1.

3. სამკურნალოწამლო ფორმა

აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტი.

ატენტო® პლუსი 20 მგ/5 მგ/12.5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები:

ღია-ნარინჯისფერი, მრგვალი, აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტი, დიამეტრით 8 მმ, გრავირებით „C51“ ერთ მხარეს.

ატენტო® პლუსი 40 მგ/10 მგ/12.5 მგ აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები:

მონაცრისფრო-წითელი ფერის, მრგვალი, აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტი, დიამეტრით 9,5 მმ, გრავირებით „C55“ ერთ მხარეს.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1 გამოყენების ჩვენება

ესენციური ჰიპერტენზიის მკურნალობა.

დამატებითი თერაპია

ატენტო® პლუსი ნაჩვენებია მოზრდილ პაციენტებში, როდესაც არ ხდება არტერიული წნევის სათანადო კონტროლი ოლმესარტანის მედოქსომილის და ამლოდიპინის

კომბინაციით, რომლებიც მიიღება ორი მოქმედი ნივთიერების კომბინირებული პრეპარატის სახით.

ჩანაცვლებითი თერაპია

ატენტო® პლუსი ნაჩვენებია ჩანაცვლებითი თერაპიის სახით მოზრდილ პაციენტებში, როდესაც არტერიული წნევის სათანადო კონტროლი ხდება ოლმესარტანის მედოქსომილის, ამლოდიპინის და ჰიდროქლორთიაზიდის კომბინაციის სახით, რომელიც მიიღება ორი კომპონენტის (ოლმესარტანის მედოქსომილი და ამლოდიპინი ან ოლმესარტანის მედოქსომილი და ჰიდროქლორთიაზიდი) კომბინაციით, და ცალკე პრეპარატით, რომელიც შეიცავს ერთ მოქმედ ნივთიერებას (ჰიდროქლორთიაზიდს ან ამლოდიპინს).

4.2 დოზირება და გამოყენების წესი

დოზირება

მოზრდილი პაციენტები

ატენტო® პლუსის რეკომენდებული დოზა შეადგენს 1 ტაბლეტს დღე-ღამეში.

დამატებითი თერაპია

ატენტო® პლუსი 20 მგ/5 მგ/12.5 მგ შეიძლება დაენიშნოს პაციენტებს, როდესაც არტერიული წნევის სათანადო კონტროლი ვერ ხორციელდება 20 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილის და 5 მგ ამლოდიპინის საშუალებით, რომლებიც მიიღება ორი მოქმედი ნივთიერების შემცველი კომბინირებული პრეპარატის სახით.

ატენტო® პლუსი 40 მგ/10 მგ/12.5 მგ შეიძლება დაენიშნოს პაციენტებს, როდესაც არტერიული წნევის სათანადო კონტროლი ვერ ხორციელდება 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილის და 10 მგ ამლოდიპინის საშუალებით, რომლებიც მიიღება ორი მოქმედი ნივთიერების შემცველი კომბინირებული პრეპარატის ან ატენტო® პლუსი 40 მგ/5 მგ/12.5 მგ სახით.

სამი კომპონენტის შემცველი კომბინირებული პრეპარატის დანიშვნამდე რეკომენდებულია ცალკეული კომპონენტების დოზების ეტაპობრივი შერჩევა. თუ კლინიკური თვალსაზრისით მისაღებია, შეიძლება განხილული იქნას ორი მოქმედი ნივთიერების შემცველი კომბინირებული პრეპარატის შეცვლის შესაძლებლობა სამი მოქმედი ნივთიერების შემცველ კომბინირებულ პრეპარატზე.

ჩანაცვლებითი თერაპია

პაციენტები, რომლებშიც არტერიული წნევის კონტროლი შესაძლებელია ოლმესარტანის მედოქსომილის, ამლოდიპინისა და ჰიდროქლორთიაზიდის ფიქსირებული დოზების გამოყენებით, რომლებიც მიიღება ორი ნივთიერების კომბინაციის სახით

(ოლმესარტანის მედოქსომილი და ამლოდიპინი ან ოლმესარტანის მედოქსომილი და ჰიდროქლორთიაზიდი) და ცალკე პრეპარატის სახით ერთი მოქმედი ნივთიერების შემცველობით (ჰიდროქლორთიაზიდი ან ამლოდიპინი), შეიძლება გადაყვანილი იქნან ატენტო® პლუსით მკურნალობაზე, რომელიც შეიცავს იგივე კომპონენტებს იგივე დოზებით.

ატენტო® პლუსის მაქსიმალური რეკომენდებული დოზა შეადგენს 40 მგ/10 მგ/25 მგ დღე-ღამეში.

ხანდაზმული პირები (65 წლის და უფროსი ასაკის)

ხანდაზმულ პაციენტებში რეკომენდებულია სიფრთხილის ზომების დაცვა, მათ შორის, არტერიული წნევის უფრო ხშირი კონტროლი, განსაკუთრებით ატენტო® პლუსის მაქსიმალური დოზის დღე-ღამეში 40 მგ/10 მგ/25 მგ-ის დანიშვნისას.

ხანდაზმულ პირებში დოზის გაზრდა უნდა განხორციელდეს სიფრთხილის ზომების დაცვით (იხ. პარაგრაფები 4.4 და 5.2).

75 წლის და უფროსი ასაკის პაციენტებში ატენტო® პლუსის გამოყენების შესახებ მონაცემები ძალიან შეზღუდულია. რეკომენდებულია სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომების დაცვა, მათ შორის არტერიული წნევის უფრო ხშირი კონტროლი.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა

თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი 30-60 მლ/წთ) მაქსიმალური დოზა შეადგენს ატენტო® პლუსის 20 მგ/5 მგ/12.5 მგ-ს, ეს უკავშირდება პაციენტების ამ ჯგუფში 40 მგ დოზით ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენების შეზღუდულ გამოცდილებას.

თირკმელების ფუნქციის საშუალო ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში პრეპარატის გამოყენებისას რეკომენდებულია შრატში კალიუმისა და კრეატინინის კონცენტრაციის მონიტორინგი.

თირკმელების ფუნქციის მძიმე ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ) ატენტო® პლუსის გამოყენება უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფები 4.3, 4.4 და 5.2).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა

ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ხარისხის დარღვევების მქონე პაციენტებში ატენტო® პლუსის გამოყენება საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვით (იხ. პარაგრაფები 4.4 და 5.2).

ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში ატენტო® პლუსის მაქსიმალური დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 20 მგ/5 მგ/12.5 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია არტერიული წნევის და თირკმელების ფუნქციის გულდასმით კონტროლი.

როგორც კალციუმის ყველა ანტაგონისტის გამოყენების შემთხვევაში, ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში გახანგრძლივებულია ამლოდიპინის ნახევარგამოყოფის პერიოდი და დოზირებასთან დაკავშირებული რეკომენდაციები დადგენილი არ არის. ამიტომ, ასეთ პაციენტებში ატენტო® პლუსის დანიშვნისას საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა. ამლოდიპინის ფარმაცოკინეტიკა ღვიძლის ფუნქციის მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში შესწავლილი არ არის. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინი უნდა დაინიშნოს მინიმალური საწყისი დოზით და მოხდეს მისი გაზრდა თანდათანობით.

პაციენტებში ღვიძლის მძიმე ხარისხის უკმარისობით (იხ. პარაგრაფი 4.3 და 5.2), ქოლესტაზით ან ნაღვლის სადინრების ობსტრუქციით (იხ. პარაგრაფი 4.3) ატენტო® პლუსის გამოყენება უკუნაჩვენებია.

პედიატრიული პროფილის პაციენტები

ატენტო® პლუსის გამოყენება რეკომენდებული არ არის 18 წლამდე ასაკის პაციენტებში, რადგან ამ ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებში პრეპარატის უსაფრთხოებისა და ეფექტიანობის შესახებ მონაცემები არ არსებობს.

გამოყენების წესი:

ტაბლეტები მიიღება მთლიანად, საკმარისი რაოდენობის სითხის მიყოლებით (მაგალითად, ჭიქა წყლის). ტაბლეტი არ უნდა დაილეჭოს და მისი მიღება რეკომენდებულია ყოველდღე, ერთსა და იმავე დროს.

ატენტო® პლუსის მიღება შეიძლება საკვების მიღებისგან დამოუკიდებლად.

4.3 უკუჩვენება

- ⌋ ჰიპერმგრძნობელობა მოქმედი ნივთიერებების, დიჰიდროპირიდინის წარმოებულების ან სულფანილამიდების წარმოებულების (ვინაიდან ჰიდროქლორთიაზიდი წარმოადგენს სულფანილამიდების წარმოებულს) ან ნებისმიერი დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომელიც ჩამოთვლილია პარაგრაფში 6.1.
- ⌋ თირკმელების ფუნქციის მძიმე დარღვევა (იხ. პარაგრაფი 4.4 და 5.2):
- ⌋ რეფრაქტერული ჰიპოკალიემია, ჰიპერკალციემია, ჰიპონატრიემია და სიმპტომური ჰიპერურიკემია.
- ⌋ ღვიძლის მძიმე უკმარისობა, ქოლესტაზი და ნაღვლის სადინრების ობსტრუქცია (იხ. პარაგრაფი 5.2).
- ⌋ ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრი (იხ. პარაგრაფები 4.4 და 4.6).
- ⌋ ატენტო® პლუსის და ალოსკირების შემცველი პრეპარატების ერთდროულად მიღება უკუნაჩვენებია პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტით ან თირკმელების ფუნქციის დარღვევით (გფს <60 მლ/წთ/1.73მ²) (იხ. პარაგრაფები 4.5 და 5.1).

შემადგენლობაში ამლოდიპინის არსებობის გამო ატენტო® პლუსი უკუნაჩვენებია პაციენტებში შემდეგი მდგომარეობებით:

- შოკი (კარდიოგენული შოკის ჩათვლით).
- მძიმე ჰიპოტენზია.
- მარცხენა პარკუჭის გამავალი ტრაქტის ობსტრუქცია (მაგალითად, მძიმე ხარისხის აორტული სტენოზი).
- გულის უკმარისობა არასტაბილური ჰემოდინამიკით მიოკარდიუმის მწვავე ინფარქტის გადატანის შემდეგ.

4.4 განსაკუთრებული გაფრთხილება და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას

პაციენტები ჰიპოვოლემიით ან ნატრიუმის დაბალი დონით:

პაციენტებში ჰიპოვოლემიით ან/და ჰიპონატრიემიით, რაც განვითარებულია დიურეზულით აქტიური თერაპიის, მარილის შეზღუდვით დიეტის, დიარეის ან ღებინების შედეგად, შეიძლება განვითარდეს სიმპტომური ჰიპოტენზია, განსაკუთრებით პრეპარატის პირველი დოზის მიღების შემდეგ.

ატენტო® პლუსის დანიშვნამდე რეკომენდებულია ამ მოვლენების მკურნალობა ან მკაცრი სამედიცინო დაკვირვება მკურნალობის საწყის ეტაპზე.

სხვა მოვლენები, რომლებსაც თან ახლავს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის სტიმულაცია:

პაციენტებში, რომლებშიც სისხლძარღვთა ტონუსი და თირკმელების ფუნქცია მეტწილად დამოკიდებულია რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის აქტიურობაზე (მაგალითად, პაციენტები გულის მძიმე შეგუბებითი უკმარისობით ან თირკმელების პათოლოგიით, თირკმლის არტერიის სტენოზის ჩათვლით), ამ სისტემაზე მოქმედი პრეპარატების გამოყენებას შეიძლება თან ახლდეს მწვავე ჰიპოტენზია, აზოტემია, ოლიგურია ან, იშვიათ შემთხვევებში, თირკმელების მწვავე უკმარისობა.

რენოვასკულური ჰიპერტენზია:

თირკმლის არტერიის ორმხრივი სტენოზის ან ერთადერთი ფუნქციონირებადი თირკმლის არტერიის სტენოზის მქონე პაციენტებში ისეთი პრეპარატებით მკურნალობისას, რომლებიც გავლენას ახდენს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონულ სისტემაზე, არსებობს მძიმე ჰიპოტენზიის და თირკმელების უკმარისობის განვითარების მომატებული რისკი.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა და თირკმლის ტრანსპლანტაცია:

ატენტო® პლუსის დანიშვნისას თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში რეკომენდებულია სისხლის შრატში კალიუმისა და კრეატინინის კონცენტრაციის პერიოდული კონტროლი.

ატენტო® პლუსის გამოყენება არ არის რეკომენდებული თირკმელების მძიმე ხარისხის უკმარისობის დროს (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ) (იხ. პარაგრაფები 4.2, 4.3 და 5.2).

თირკმელების ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში შეიძლება გამოვლინდეს აზოტემია, გამოწვეული თიაზიდური რიგის დიურეზულებით.

თუ ვითარდება თირკმელების ფუნქციის გამოხატული პროგრესირებადი დარღვევა, საჭიროა მკურნალობის სქემის გულდასმით გადახედვა და, შესაძლოა, დიურეზულების მოხსნა.

ატენტო® პლუსის გამოყენების გამოცდილება არ არსებობს ისეთ პაციენტებში, რომლებმაც ახლახანს გადაიტანეს თირკმლის ტრანსპლანტაცია, ან თირკმელების ფუნქციის დარღვევის ტერმინალურ სტადიაში მყოფ პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი <12 მლ/წთ).

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის (რაას) ორმაგი ბლოკადა:

არსებობს მტკიცებულებები, რომ აგფ ინჰიბიტორების, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების ან ალისკირენის ერთდროულად გამოყენებისას იზრდება ჰიპოტენზიის, ჰიპერკალიემიის და თირკმელების ფუნქციის დაქვეითების (მათ შორის თირკმელების მწვავე უკმარისობის) რისკი. ამიტომ, რაას-ის ორმაგი ბლოკადა აგფ ინჰიბიტორების, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების ან ალისკირენის ერთდროულად გამოყენებისას რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფები 4.5 და 5.1).

თუ თერაპია ორმაგი ბლოკადით წარმოადგენს აბსოლუტურ აუცილებლობას, ის უნდა ჩატარდეს მხოლოდ სპეციალისტის მეთვალყურეობით, ასევე, თირკმელების ფუნქციაზე, ელექტროლიტების შემცველობასა და არტერიულ წნევაზე გულდასმით დაკვირვებით.

აგფ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების ერთდროულად გამოყენება უკუნაჩვენებია დიაბეტური ნეფროპათიის მქონე პაციენტებში.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა:

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინისა და ოლმესარტანის მედოქსომილის ზემოქმედება შეიძლება გაძლიერდეს (იხ. პარაგრაფი 5.2).

გარდა ამისა, ღვიძლის ფუნქციის დარღვევების ან ღვიძლის პროგრესირებადი დაავადების მქონე პაციენტებში თიაზიდური რიგის პრეპარატებით თერაპიის ფონზე წყალ-ელექტროლიტური ბალანსის უმნიშვნელო დარღვევებმა შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის კომა.

ატენტო® პლუსი სიფრთხილის ზომების დაცვით უნდა დაენიშნოთ პაციენტებს ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევით.

პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ხარისხის დარღვევით ოლმესარტანის მედოქსომილის დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 20 მგ-ს (იხ. პარაგრაფი 4.2).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინის მიღების დაწყება საჭიროა ყველაზე დაბალი დოზით, სიფრთხილის ზომების დაცვით მკურნალობის დასაწყისში და დოზის გაზრდისას.

ატენტო® პლუსის გამოყენება უკუნაჩვენებია პაციენტებში ღვიძლის მძიმე ხარისხის უკმარისობით, ქოლესტაზით და ნაღვლის სადინრების ობსტრუქციით (იხ. პარაგრაფი 4.3).

აორტული და მიტრალური სტენოზი, ობსტრუქციული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათია:

ატენტო® პლუსი შეიცავს ამლოდიპინს, ამიტომ ის, ისევე როგორც სისხლძარღვების გამაფართოებელი სხვა პრეპარატები, სიფრთხილის ზომების დაცვით მიიღება პაციენტებში აორტული ან მიტრალური სტენოზით, ასევე, პაციენტებში ობსტრუქციული ჰიპერტროფული კარდიომიოპათიით.

პირველადი ალდოსტერონიზმი:

პირველადი ალდოსტერონიზმის მქონე პაციენტებში ჩვეულებრივ არ აღინიშნება რეაქცია რენინ-ანგიოტენზინის სისტემის დამთრგუნველ ჰიპოტენზიურ პრეპარატებზე. ამიტომ, ატენტო® პლუსის გამოყენება ასეთ პაციენტებში რეკომენდებული არ არის.

მეტაბოლური და ენდოკრინული ეფექტები:

თიაზიდების წარმოებულებით მკურნალობის დროს შეიძლება შემცირდეს ტოლერანტობა გლუკოზის მიმართ. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში საჭიროა ინსულინის ან პერორალური ჰიპოგლიკემიური საშუალებების დოზის კორექტირება (იხ. პარაგრაფი 4.5). თიაზიდების გამოყენება შეიძლება ხელს უწყობდეს ლატენტური შაქრიანი დიაბეტის მანიფესტაციას.

თიაზიდური რიგის დიურეზულებით თერაპია შეიძლება დაკავშირებული იყოს ისეთ გვერდით მოქმედებებთან, როგორიცაა ქოლესტერინისა და ტრიგლიცერიდების დონის მომატება.

ზოგ პაციენტში თიაზიდების გამოყენება შეიძლება ხელს უწყობდეს ჰიპერურიკემიის ან პოდაგრის განვითარებას.

ელექტროლიტების ბალანსის დარღვევა:

როგორც ნებისმიერი დიურეზულის შემთხვევაში, საჭიროა პერიოდულად, გარკვეული ინტერვალების დაცვით, სისხლის შრატში ელექტროლიტების დონის განსაზღვრა.

თიაზიდებს, მათ შორის ჰიდროქლორთიაზიდს, შეუძლია გამოიწვიოს წყალ-ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევა (მათ შორის, ჰიპოკალიემია, ჰიპონატრიემია და ჰიპოქლორემიული ალკალოზი). წყალ-ელექტროლიტური დისბალანსის ნიშნებს

მიეკუთვნება შემდეგი სიმპტომები: სიმშრალე პირის ღრუში, წყურვილი, სისუსტე, ლეტარგია, მილიანობა, მოუსვენრობა, კუნთების ტკივილი ან კრუნჩხვა, კუნთების მოდუნება, ჰიპოტენზია, ოლიგურია, ტაქიკარდია და დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ, როგორიცაა გულისრევა ან ღებინება (იხ. პარაგრაფი 4.8).

ჰიპოკალიემიის რისკი უფრო მაღალია ღვიძლის ციროზის, დიურეზის გაძლიერების, პერორალური გზით ელექტროლიტების არასათანადოდ მიღების შემთხვევაში, ასევე, კორტიკოსტეროიდების ან აკტ3-ის ერთდროულად მიღების შემთხვევაში (იხ. პარაგრაფი 4.5).

მეორეს მხრივ, ატენტო® პლუსის შემადგენლობაში შემავალი ოლმესარტანის მედოქსომილის მიერ ანგიოტენზინ II (AT₁) რეცეპტორების ბლოკადის შედეგად ატენტო® პლუსს შეუძლია გამოიწვიოს ჰიპერკალიემია, განსაკუთრებით, თირკმელების უკმარისობის ან/და გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, ასევე, შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში. რისკის ჯგუფის პაციენტებში საჭიროა სისხლის შრატში კალიუმის კონცენტრაციის გულდასმით კონტროლი. ატენტო® პლუსი სიფრთხილის ზომების დაცვით გამოიყენება კალიუმის შემანარჩუნებელ დიურეზულებთან, კალიუმის შემცველ საკვებ დანამატებთან, სუფრის მარილის შემცველ კალიუმის შემცველებთან და სხვა პრეპარატებთან ერთად, რომლებსაც შეუძლია შრატში კალიუმის კონცენტრაციის მომატება (მაგალითად, ჰეპარინი) (იხ. პარაგრაფი 4.5); ამასთან, საჭიროა კალიუმის დონის ხშირი კონტროლი.

მონაცემები იმის შესახებ, რომ ოლმესარტანის მედოქსომილს შეუძლია დიურეზულებით გამოწვეული ჰიპონატრიემიის შესუსტება ან თავიდან აცილება, არ არსებობს. როგორც წესი, ქლორიდის დეფიციტი მსუბუქი ხასიათისაა და მკურნალობას არ საჭიროებს.

თიაზიდებს შეუძლია შეამციროს კალციუმის გამოყოფა შარდით და გამოიწვიოს შრატში კალციუმის დონის გარდამავალი და მსუბუქი მომატება კალციუმის მეტაბოლიზმზე გავლენის მქონე გარკვეული დაავადებების არარსებობისას. ჰიპერკალციემია შეიძლება მიუთითებდეს ფარულ ჰიპერპარათირეოზზე. თიაზიდები უნდა მოიხსნას პარაფარისებრი ჯირკვლის ფუნქციის გამოკვლევის ჩატარებამდე.

დამტკიცებულია, რომ თიაზიდები ზრდის მაგნიუმის გამოყოფას შარდთან ერთად, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ჰიპომაგნიემია.

პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ შეშუპება ცხელ ამინდში, შეიძლება გამოვლინდეს დილუციური ჰიპონატრიემია.

ლითიუმის პრეპარატები:

როგორც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების გამოყენების შემთხვევაში, ატენტო® პლუსის და ლითიუმის პრეპარატების ერთდროულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი 4.5).

გულის უკმარისობა:

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის დათრგუნვისკენ მიდრეკილების მქონე პაციენტებში შესაძლებელია თირკმელების ფუნქციის შეცვლა.

გულის მძიმე ხარისხის უკმარისობის მქონე პაციენტებში, როდესაც შეიძლება ადგილი ჰქონდეს თირკმელების ფუნქციის დამოკიდებულებას რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის აქტივობაზე, ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის (აგფ) ინჰიბიტორებით და ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებით მკურნალობას შეიძლება თან ახლდეს ოლიგურია ან/და პროგრესირებადი აზოტემია და (იშვიათად) თირკმელების მწვავე უკმარისობა ან/და სიკვდილი.

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში მკურნალობა უნდა ჩატარდეს სიფრთხილის ზომების დაცვით. გულის მძიმე უკმარისობის მქონე (III-IV კლასი NYHA-ს კლასიფიკაციით) პაციენტებში, ამლოდიპინის ხანგრძლივ პლაცებოკონტროლირებულ კვლევაში, ფილტვის შეშუპების განვითარების შესახებ შეტყობინებების სიხშირე უფრო მაღალი იყო ამლოდიპინის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (იხ. პარაგრაფი 5.1). კალციუმის არხების ბლოკერები, ამლოდიპინის ჩათვლით, სიფრთხილით უნდა დაენიშნოთ პაციენტებს გულის შეგუბებითი უკმარისობით, რადგან ამ პრეპარატებს შეუძლია მომავალში გაზარდოს გულ-სისხლძარღვთა სისტემის გართულებების რისკი, ასევე, გაზარდოს სიკვდილობა.

სპრუს მაგვარი ენტეროპათია:

პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ოლმესარტანს, ძალიან იშვიათ შემთხვევებში აღინიშნა მძიმე ქრონიკული დიარეა წონის მნიშვნელოვანი კარგვით, რომელიც განვითარდა პრეპარატის მიღების დაწყებიდან რამდენიმე თვის ან წლის შემდეგ, რაც, სავარაუდოდ, გამოწვეულია შენელებული ტიპის ჰიპერმგრძნობელობის ადგილობრივი რეაქციით. პაციენტების ნაწლავის ბიოფსიის ნიმუშებში ხშირად ვლინდება ხაოების ატროფია. თუ პაციენტს აღნიშნული სიმპტომები განუვითარდება ოლმესარტანით მკურნალობის დროს და თუ შესაძლებელია სხვა აშკარა მიზეზის გამორიცხვა, ოლმესარტანით თერაპია დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს და არ განახლდეს. თუ პრეპარატის მიღების შეწყვეტის შემდეგ ერთი კვირის განმავლობაში დიარეა არ გაივლის, საჭიროა სპეციალისტთან მიმართვა (მაგალითად, გასტროენტეროლოგთან).

ქორიოიდალური ექსუდატი, მწვავე მიოპია და მეორადი დახურულკუთხოვანი გლაუკომა

ჰიდროქლორთიაზიდი, რომელიც წარმოადგენს სულფანილამიდს, შეიძლება იწვევდეს იდიოსინკრაზიის რეაქციებს, რაც იწვევს ქორიოიდალურ ექსუდატს მხედველობის

ველების ამოვარდნით, მწვავე გარდამავალ მიოპიას და დახურულკუთხოვანი გლაუკომის მწვავე შეტევას. სიმპტომები ითვალისწინებს მხედველობის სიმკვეთრის მწვავე დაქვეითებას ან თვალების ტკივილს, რაც, როგორც წესი, ვლინდება მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე საათის ან კვირის შუალედში. მწვავე დახურულკუთხოვანი გლაუკომის არაკუპირებული შეტევა შეიძლება იწვევდეს მხედველობის ხანგრძლივ დაკარგვას. პირველადი ზომის სახით რაც შეიძლება სწრაფად უნდა მოიხსნას ჰიდროქლორთიაზიდი. თუ თვალშიდა წნევის კონტროლი არ ხდება, შეიძლება საჭირო გახდეს სასწრაფო თერაპიული ან ქირურგიული მკურნალობა. დახურულკუთხოვანი გლაუკომის მწვავე შეტევის განვითარების რისკის ფაქტორი შეიძლება იყოს ანამნეზში ალერგიის არსებობა სულფანილამიდების ან პენიცილინის რიგის ანტიბიოტიკების მიმართ (იხ. პარაგრაფი 4.8).

ორსულობა:

ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებით მკურნალობის დაწყება არ არის რეკომენდებული ორსულობის დროს. თუ ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებით თერაპიის გაგრძელება არ არის აბსოლუტურად აუცილებელი, ორსულობის დაგეგმვის შემთხვევაში პაციენტი უნდა გადავიდეს ალტერნატიულ ჰიპოტენზიურ საშუალებებზე, ორსულობისას გამოყენების უსაფრთხოების დამტკიცებული პროფილით. ორსულობის დადგომის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მოიხსნას ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები და, საჭიროების შემთხვევაში, დაინიშნოს ალტერნატიული საშუალებებით მკურნალობა (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.6).

პედიატრიული პროფილის პაციენტები:

ატენტო® პლუსის გამოყენება რეკომენდებული არ არის ბავშვებსა და 18 წლამდე ასაკის მოზარდებში.

ხანდაზმული პირები:

ხანდაზმულ პირებში პრეპარატის დოზის გაზრდა საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვით (იხ. პარაგრაფი 5.2).

ფოტოსენსიბილიზაცია:

ცნობილია ფოტოსენსიბილიზაციის რეაქციის განვითარების შესახებ თიაზიდური რიგის დიურეზულების მიღების ფონზე (იხ. პარაგრაფი 4.8). ატენტო® პლუსით მკურნალობის დროს ფოტოსენსიბილიზაციის რეაქციის განვითარების შემთხვევაში რეკომენდებულია მკურნალობის შეწყვეტა. თუ აუცილებელია დიურეზულის განმეორებით დანიშვნა, რეკომენდებულია სხეულის ღია უბნების დაფარვა მზის სინათლისგან და ხელოვნური ულტრაიისფერი გამოსხივებისგან.

კანის არამელანომური კიბო

კანის არამელანომური კიბოს (კამკ) [ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა] განვითარების რისკის მომატება აღინიშნა ჰიდროქლორთიაზიდის ჯამური დოზის გაზრდისას ორ ეპიდემიოლოგიურ კვლევაში, რომლებიც ჩატარდა დანიის ონკოლოგიური ავადმყოფების რეგისტრაციის ეროვნული სისტემის მონაცემთა საფუძველზე. კანის არამელანომური კიბოს განვითარების შესაძლო მექანიზმი შეიძლება იყოს ჰიდროქლორთიაზიდის ფოტოსენსიბილიზაციის მოქმედება. პაციენტები, რომლებიც იღებენ ჰიდროქლორთიაზიდს, უნდა იყვნენ ინფორმირებულნი კანის არამელანომური კიბოს განვითარების რისკის შესახებ, ასევე, აღნიშნულმა პაციენტებმა რეგულარულად უნდა შეამოწმონ კანი ახალი დაზიანებების გამოვლენის თვალსაზრისით და დროულად შეატყობინონ კანის პათოლოგიური ცვლილებების ნებისმიერი საექვო კერების შესახებ. კანის კიბოს გამოვლენის რისკის მინიმუმამდე შესამცირებლად პაციენტებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია ისეთი შესაძლო პროფილაქტიკური ზომების შესახებ, როგორიცაა მზის სხივის და ულტრაიისფერი გამოსხივების ზემოქმედების შეზღუდვა, ასევე, მზისგან სათანადო დაცვის გამოყენება ასეთი ზემოქმედების შემთხვევაში. კანის პათოლოგიური ცვლილებების საექვო კერები დაუყოვნებლივ უნდა იქნას გამოკვლეული, მათ შორის ბიოფსიით მიღებული ნიმუშების ჰისტოლოგიური კვლევებით. ასევე, შეიძლება საჭიროა ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყენების პრაქტიკის გადახედვა პაციენტებში, რომლებსაც გადატანილი აქვთ კანის არამელანომური კიბო (ასევე, იხ. პარაგრაფი 4.8).

მწვავე რესპირატორული ტოქსიკურობა

ჰიდროქლორთიაზიდის მიღების შემდეგ ძალიან იშვიათად აღინიშნა მწვავე რესპირატორული ტოქსიკურობის მძიმე შემთხვევები, მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომის (მრდს) ჩათვლით. ფილტვების შეშუპება ჩვეულებრივ ვითარდება ჰიდროქლორთიაზიდის მიღებიდან რამდენიმე წუთის ან საათის განმავლობაში. დაავადების დასაწყისში სიმპტომები ითვალისწინებს ქოშინს, ცხელებას, ფილტვების მდგომარეობის გაუარესებას და არტერიულ ჰიპოტენზიას. მწვავე რესპირატორულ დისტრეს-სინდრომზე ეჭვის არსებობისას ატენტო® პლუსი უნდა მოიხსნას და ჩატარდეს შესაბამისი მკურნალობა. ჰიდროქლორთიაზიდი არ უნდა დაენიშნოთ პაციენტებს, რომლებმაც ადრე გადაიტანეს მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომი ჰიდროქლორთიაზიდის მიღების შემდეგ.

სხვა:

როგორც ნებისმიერი ჰიპოტენზიური საშუალების გამოყენებისას, გულის იშემიური დაავადების ან თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის დარღვევის მქონე პაციენტებში არტერიული წნევის ზედმეტად დაქვეითებამ შეიძლება მიგვიყვანოს მიოკარდიუმის ინფარქტამდე ან ინსულტამდე.

ჰიდროქლორთიაზიდის მიმართ ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები შეიძლება განვითარდეს პაციენტებში ალერგიით ან ბრონქული ასთმით, ასევე მათ გარეშე, მაგრამ უფრო ხშირად ისინი ვითარდება პაციენტებში ამ დაავადებების ანამნეზით.

ცნობილია თიაზიდური რიგის დიურეზიკების გამოყენებისას სისტემური წითელი მგლურას გამწვავების ან გააქტიურების შესახებ.

როგორც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების შემთხვევაში, შავკანიან პაციენტებში ოლმესარტანის ჰიპოტენზიური მოქმედება უფრო სუსტადაა გამოხატული, ვიდრე არა-შავკანიან პაციენტებში, მაგრამ ეს ეფექტი არ აღინიშნა ატენტო® პლუსის სამი კლინიკური კვლევიდან ერთის ჩატარების პერიოდში, რომელშიც მონაწილეობდნენ შავკანიანი პაციენტები (30%), ასევე, იხ. პარაგრაფი 5.1.

მოცემული სამკურნალო საშუალების აპკიანი გარსით დაფარული ერთი ტაბლეტი შეიცავს 1 მმოლზე (23 მგ) ნაკლებ ნატრიუმს, შესაბამისად, შეიძლება ჩავთვალოთ, რომ პრეპარატი პრაქტიკულად „არ შეიცავს ნატრიუმს“.

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

შესაძლო ურთიერთქმედება, დაკავშირებული ატენტო® პლუსში მოქმედი ნივთიერებების კომბინაციასთან:

ერთდროულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის

ლითიუმის პრეპარატები:

ლითიუმის პრეპარატების ანგიოტენზინ-გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებთან და, იშვიათად, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებთან ერთდროულად გამოყენებისას აღინიშნებოდა სისხლის შრატში ლითიუმის კონცენტრაციის შექცევადი გაზრდა და მისი ტოქსიკურობის გაძლიერება. გარდა ამისა, თიაზიდები აქვეითებს ლითიუმის თირკმლისმიერ კლირენსს, ამიტომ მისი ტოქსიკური მოქმედება შეიძლება გაიზარდოს. ამასთან დაკავშირებით, ატენტო® პლუსის ლითიუმთან ერთდროულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი 4.4). თუ ამ კომბინაციის დანიშვნა აუცილებელია, რეკომენდებულია პლაზმაში ლითიუმის შემცველობის გულდასმით კონტროლი.

ერთდროულად გამოყენებისას საჭიროებს სიფრთხილის ზომების დაცვას

ბაკლოფენი:

შეუძლია გააძლიეროს ჰიპოტენზიური მოქმედება.

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები:

ასსს-ს (მაგალითად, აცეტილსალიცილის მჟავა (>3 გ/დღე-დამეში), ცოგ-2-ის იჰიბიტორები და არასელექციური ასსს) შეუძლია შეასუსტოს თიაზიდური რიგის დიურეზების და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების ჰიპოტენზიური მოქმედება.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევის მქონე ზოგ პაციენტში (მაგალითად, პაციენტებში გაუწყლოებით ან ხანდაზმულ პაციენტებში თირკმელების ფუნქციის დარღვევით) ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების და ციკლოქსიგენაზას ინჰიბიტორების ერთდროულად გამოყენება შეიძლება იწვევდეს თირკმელების ფუნქციის შემდგომ გაუარესებას, თირკმელების მწვავე უკმარისობის შესაძლო განვითარების ჩათვლით, რაც, ჩვეულებრივ, შექცევადია. ამასთან დაკავშირებით, პრეპარატების ზემოთ აღნიშნული კომბინაციები უნდა დაინიშნოს სიფრთხილის ზომების დაცვით, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში. ასეთ დროს პაციენტებმა უნდა მიიღონ საკმარისი რაოდენობის სითხე. გარდა ამისა, რეკომენდებულია თირკმლის ფუნქციის კონტროლი კომბინირებული თერაპიის დასაწყისში და შემდეგ რეგულარული ინტერვალებით.

კომბინაციები, რომელთაც უნდა მიეცეს ყურადღება

ამიფოსტინი:

შეიძლება გაძლიერდეს ჰიპოტენზიური მოქმედება.

სხვა ჰიპოტენზიური საშუალებები:

ატენტო® პლუსის ჰიპოტენზიური მოქმედება შეიძლება გაძლიერდეს სხვა ჰიპოტენზიურ პრეპარატებთან ერთად გამოყენებისას.

ალკოჰოლი, ბარბიტურატები, სანარკოზე საშუალებები და ანტიდეპრესანტები:

შეიძლება გაძლიერდეს ორთოსტატული ჰიპოტენზია.

ოლმესარტანის მედოქსომილით გამოწვეული შესაძლო ურთიერთქმედება:

ერთდროულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის

აგფ ინჰიბიტორები, ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერები ან ალისკირენი:

კლინიკური კვლევების მონაცემებმა აჩვენა, რომ რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის (რაას) ორმაგი ბლოკადა, გამოწვეული აგფ ინჰიბიტორების და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერებით ან ალისკირენის ერთდროულად მიღებით, ხშირად იწვევს ისეთ არასასურველ მოვლენებს, როგორიცაა ჰიპოტენზია, ჰიპერკალიემია და თირკმელების ფუნქციის დაქვეითება (მათ შორის თირკმელების მწვავე უკმარისობა), რაას სისტემაზე მოქმედი ერთი საშუალების გამოყენებასთან შედარებით (იხ. პარაგრაფები 4.3, 4.4 და 5.1).

კალიუმის დონეზე მოქმედი სამკურნალო საშუალებები:

კალიუმის შემნახველი დიურეზულების, კალიუმის შემცველი საკვები დანამატების, კალიუმის შემცველი მარილის შემცვლელების ან სხვა პრეპარატების ერთდროულად გამოყენება, რომლებსაც შეუძლია გაზარდოს კალიუმის დონე სისხლის შრატში (მაგალითად, ჰეპარინი, აგფ ინჰიბიტორები), შეიძლება იწვევდეს სისხლის შრატში კალიუმის კონცენტრაციის მომატებას (იხ. პარაგრაფი 4.4). კალიუმის შემცველობაზე გავლენის მქონე საშუალებების ატენტო® პლუსთან ერთდროულად დანიშვნისას საჭიროა სისხლის შრატში კალიუმის დონის კონტროლი.

დამატებითი ინფორმაცია

ნაღვლის მჟავების შემაკავშირებელი სამკურნალო საშუალება კოლესეველამი:

ნაღვლის მჟავების შემაკავშირებელი სამკურნალო საშუალების კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის ერთდროულად გამოყენება ასუსტებს სისტემურ ზემოქმედებას და ამცირებს პლაზმაში ოლმესარტანის მაქსიმალურ კონცენტრაციას და ნახევარგამოყოფის პერიოდს. ოლმესარტანის მედოქსომილის მიღება კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე სულ მცირე 4 საათით ადრე ასუსტებს ამ ურთიერთქმედებას. უნდა იქნას განხილული ოლმესარტანის მედოქსომილის მიღების შესაძლებლობა კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე სულ მცირე 4 საათით ადრე (იხ. პარაგრაფი 5.2).

ანტაციდების (ალუმინის ჰიდროქსიდი და მაგნიუმის ჰიდროქსიდი) მიღების შემდეგ აღინიშნა ოლმესარტანის მედოქსომილის ბიოშელწევადობის ზომიერი დაქვეითება.

ოლმესარტანის მედოქსომილი არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას ვარფარინის ფარმაკოკინეტიკასა და ფარმაკოდინამიკაზე ან დიგოქსინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ჯანმრთელ მოხალისეებში ოლმესარტანის მედოქსომილის და პრავასტატინის ერთდროულად გამოყენება არ ახდენდა კლინიკურად მნიშვნელოვან ზემოქმედებას ორივე პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ოლმესარტანი არ ახდენდა კლინიკურად მნიშვნელოვან მაინჰიბირებელ მოქმედებას *in vitro* ადამიანის ციტოქრომ P450-ის იზოფერმენტებზე 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 და 3A4 და ახდენდა მინიმალურ ან ნულოვან მაინდუცირებელ მოქმედებას ვირთაგვების ციტოქრომ P450-ის აქტივობაზე. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება ოლმესარტანსა და ისეთ პრეპარატებს შორის, რომელთა მეტაბოლიზმსაც უზრუნველყოფს ციტოქრომ P450-ის ზემოთ ჩამოთვლილი იზოფერმენტები, მოსალოდნელი არ არის.

ამლოდიპინთან დაკავშირებული შესაძლო ურთიერთქმედება

ერთდროულად გამოყენებისას საჭიროებს სიფრთხილის ზომების დაცვას

სხვა სამკურნალო საშუალებების ზემოქმედება ამლოდიპინის მოქმედებაზე

CYP3A4-ის ინჰიბიტორები:

ამლოდიპინის და CYP3A4-ის ძლიერი ან საშუალო მოქმედების ინჰიბიტორების (პროტეაზას ინჰიბიტორები, აზოლური ჯგუფის სოკოს საწინააღმდეგო საშუალებები, ერითრომიცინის ან კლარიტრომიცინის ტიპის მაკროლიდები, ვერაპამილი ან დილთიაზემი) ერთდროულად გამოყენებისას ამლოდიპინის ზემოქმედება შეიძლება მნიშვნელოვნად გაძლიერდეს. ფარმაკოკინეტიკის ასეთი დარღვევების კლინიკური გამოვლინებები შეიძლება უფრო გამოხატული იყოს ხანდაზმულ პაციენტებში. მომატებულია არტერიული ჰიპოტენზიის განვითარების რისკი. რეკომენდებულია პაციენტებზე გულდასმით დაკვირვება, რადგან შეიძლება საჭირო გახდეს დოზის კორექტირება.

CYP3A4-ის ინდუქტორები:

CYP3A4-ის ცნობილი ინდუქტორების ერთდროულად დანიშვნისას პლაზმაში ამლოდიპინის კონცენტრაცია შეიძლება შეიცვალოს. შესაბამისად, საჭიროა არტერიული წნევის კონტროლი და დოზის კორექტირება, თანმხლები ფარმაკოთერაპიის დროს და მისი დასრულების შემდეგ, განსაკუთრებით, CYP3A4-ის ძლიერი ინდუქტორების (მაგალითად, რიფამპიცინი, კრაზანა) გამოყენებისას.

რეკომენდებული არ არის ამლოდიპინის მიღება გრეიპფრუტთან ან გრეიპფრუტის წვეთთან ერთად, რადგან ზოგ შემთხვევაში შეიძლება გაიზარდოს პრეპარატის ბიომეღწევადობა, რაც შეიძლება იწვევდეს არტერიული წნევის დაქვეითების ეფექტის გაძლიერებას.

დანტროლენი (ინფუზია): ცხოველებში ჩატარებულ ექსპერიმენტულ კვლევებში ვერაპამილის მიღების და დანტროლენის ინტრავენური შეყვანის შემდეგ, ჰიპერკალიემიის განვითარებასთან დაკავშირებით, აღინიშნებოდა პარკუჭების ფიბრილაცია და გულ-სისხლძარღვთა კოლაფსი ლეტალური შედეგით. ჰიპერკალიემიის განვითარების რისკის გამო, ავთვისებიანი ჰიპერთემიის განვითარების მიმართ მიდრეკილ პაციენტებში, ასევე ავთვისებიანი ჰიპერთერმიის თერაპიის ფონზე, რეკომენდებულია კალციუმის ანტაგონისტების, როგორიცაა ამლოდიპინი, ერთდროულად გამოყენებისგან თავის შეკავება.

ამლოდიპინის ზემოქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებზე

ამლოდიპინის ჰიპოტენზიური მოქმედება ჯამდება სხვა ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების ჰიპოტენზიურ მოქმედებასთან.

სამკურნალო წამლო ურთიერთქმედების კლინიკურ კვლევებში ამლოდიპინი არ ახდენდა გავლენას ატორვასტატინის, დიგოქსინის ან ვარფარინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

სიმვასტატინი: 10 მგ დოზით ამლოდიპინის და 80 მგ დოზით სიმვასტატინის კომბინაციის მრავალჯერადი მიღება იწვევს სიმვასტატინის ზემოქმედების გაზრდას 77%-ით, ცალკე პრეპარატის სახით სიმვასტატინის მიღებასთან შედარებით. პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ამლოდიპინს, სიმვასტატინის დოზა არ უნდა აღემატებოდეს 20 მგ-ს დღე-ღამეში.

ტაკროლიმუსი: არსებობს სისხლში ტაკროლიმუსის დონის მომატების რისკი ამლოდიპინთან ერთდროულად გამოყენებისას. ტაკროლიმუსის მიღების ფონზე ამლოდიპინის გამოყენებისას ტაკროლიმუსის ტოქსიკური მოქმედების თავიდან აცილების მიზნით საჭიროა სისხლში მისი დონის კონტროლი, საჭიროების შემთხვევაში კი – ტაკროლიმუსის დოზის კორექცია.

რაპამიცილის მექანიკური სამიზნე ინჰიბიტორები (mTOR): mTOR ინჰიბიტორები – როგორიცაა სიროლიმუსი, ტემსიროლიმუსი და ევეროლიმუსი წარმოადგენს CYP3A-ს სუბსტრატებს. ამლოდიპინი წარმოადგენს CYP3A-ს სუსტ ინჰიბიტორს. mTOR ინჰიბიტორებთან ერთდროულად გამოყენებისას ამლოდიპინს შეუძლია გაზარდოს mTOR ინჰიბიტორების მოქმედება.

ციკლოსპორინი: პროსპექტულ კვლევაში პაციენტების მონაწილეობით, რომლებსაც გადატანილი აქვთ თირკმლის ტრანსპლანტაცია, აღინიშნებოდა ციკლოსპორინის მინიმალური დონის საშუალოდ 40%-ით გაზრდა ამლოდიპინთან კომბინაციაში გამოყენებისას. ატენტო® პლუსის და ციკლოსპორინის ერთდროულად გამოყენებისას შეიძლება გაძლიერდეს ციკლოსპორინის მოქმედება. ციკლოსპორინთან ერთდროულად გამოყენებისას საჭიროა სისხლში მისი დონის კონტროლი, საჭიროების შემთხვევაში ციკლოსპორინის დოზა უნდა შემცირდეს.

ჰიდროქლორთიაზიდის შესაძლო ურთიერთქმედება:

ერთდროულად გამოყენება რეკომენდებული არ არის

სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც გავლენას ახდენს კალიუმის დონეზე:

ჰიდროქლორთიაზიდის კალიურეზული მოქმედება (იხ. პარაგრაფი 4.4) შეიძლება გაძლიერდეს კალიუმის დაკარგვის და ჰიპოკალიემიის გამომწვევ სხვა სამკურნალო საშუალებებთან (მაგალითად, კალიურეზულ დიურეზულებთან, საფადართო საშუალებებთან, კორტიკოსტეროიდებთან, აკტჰ, ამფოტერიცინთან, კარბენოქსოლონთან, პენიცილინ G-ს ნატრიუმის მარილთან ან სალიცილის მჟავას წარმოებულებთან) ერთად მიღებისას. ამიტომ, ამ კომბინაციის გამოყენება რეკომენდებული არ არის.

ერთდროულად გამოყენებისას საჭიროებს სიფრთხილის ზომების დაცვას

კალციუმის მარილები:

კალციუმის ექსკრეციის გახანგრძლივების შედეგად თიაზიდური რიგის დიურეზულებს შეუძლია გაზარდოს შრატში მისი კონცენტრაცია. თუ საჭიროა კალციუმის დანამატების გამოყენება, აუცილებელია შრატში კალციუმის დონის კონტროლი და მისი დოზის შესაბამისი კორექტირება.

ქოლესტირამინი და კოლესტიპოლის ფისები:

ანიონცვლითი ფისების არსებობისას ჰიდროქლორთიაზიდის შეწოვა ირღვევა.

სათითურას გლიკოზიდები:

თიაზიდური რიგის დიურეზულებით მკურნალობის ფონზე განვითარებული ჰიპოკალიემია და ჰიპომაგნიემია შეიძლება იწვევდეს არითმიის რისკის გაზრდას სათითურას გლიკოზიდების მიღებისას.

სამკურნალო საშუალებები, რომელთა ეფექტიანობა დამოკიდებულია შრატში კალიუმის შემცველობის ცვლილებებზე:

ატენტო® პლუსის ერთდროულად გამოყენებისას იმ სამკურნალო საშუალებებთან, რომელთა ეფექტიანობა დამოკიდებულია შრატში კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილებებზე (მაგალითად, სათითურას გლიკოზიდებთან და ანტიარითმულ საშუალებებთან), ასევე პირუეტის ტიპის ტაქიკარდიის (პარკუჭოვანი ტაქიკარდია) გამომწვევ პრეპარატებთან, მათ შორის ზოგიერთ ანტიარითმულ საშუალებებთან, რეკომენდებულია პლაზმაში კალიუმის კონცენტრაციის რეგულარული კონტროლი და ეკგ მონიტორინგი. ჰიპოკალიემია წარმოადგენს პირუეტის ტიპის ტაქიკარდიის (პარკუჭოვანი ტაქიკარდია) გამომწვევ ფაქტორს:

- Ia კლასის ანტიარითმული საშუალებები (მაგალითად, ქინიდინი, ჰიდროქინიდინი, დიზოპირამიდი).
- III კლასის ანტიარითმული საშუალებები (მაგალითად, ამიოდარონი, სოტალოლი, დოფეტილიდი, იბუტილიდი).
- ზოგიერთი ანტიფსიქოზური საშუალება (მაგალითად, თიორიდაზინი, ქლორპრომაზინი, ლევომეპრომაზინი, ტრიფტორპერაზინი, ციამემაზინი, სულპირიდი, სულტოპრიდი, ამისულპრიდი, თიაპრიდი, პიმოზიდი, ჰალოპერიდოლი, დროპერიდოლი).
- სხვა პრეპარატები (მაგალითად, ბეპრიდილი, ციზაპრიდი, დიფემანილი, ინტრავენური ერითრომიცინი, ჰალოფანტრინი, მიზოლასტინი, პენტამიდინი, სპარფლოქსაცინი, ტერფენადინი, ინტრავენური ვინკამინი).

ჩონჩხის მუსკულატურის არამადეპოლარიზებული მიორელაქსანტები (მაგალითად, ტუბოკურარინი):

ჰიდროქლორთიაზიდს შეუძლია გააძლიეროს არამადეპოლარიზებული მიორელაქსანტების მოქმედება ჩონჩხის კუნთებზე.

ანტიქოლინერგული საშუალებები (მაგალითად, ატროპინი, ბიპერიდენი):

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოტორიკის და კუჭის დაცლის სიჩქარის შემცირებით თიაზიდური რიგის დიურეზულულების ბიოშედწევადობა შეიძლება გაიზარდოს.

ანტიდიაბეტური სამკურნალო საშუალებები (პერორალური პრეპარატები და ინსულინი):

თიაზიდებით მკურნალობამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს გლუკოზის მიმართ ტოლერანტობაზე. შეიძლება საჭირო გახდეს ანტიდიაბეტური საშუალებების დოზის კორექტირება (იხ. პარაგრაფი 4.4).

მეტფორმინი:

მეტფორმინი სიფრთხილის ზომების დაცვით გამოიყენება თირკმელების ფუნქციური უკმარისობით გამოწვეული ლაქტატაციდოზის განვითარების რისკის გამო, რომელიც ზოგჯერ ვითარდება ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყენების შედეგად.

ბეტა-ბლოკერები და დიაზოქსიდი:

ბეტა-ბლოკერების და დიაზოქსიდის ჰიპერგლიკემიური მოქმედება შეიძლება გაძლიერდეს თიაზიდების ზემოქმედებით.

პრესორული ამინები (მაგალითად, ნორადრენალინი):

პრესორული ამინების მოქმედება შეიძლება შესუსტდეს.

სამკურნალო საშუალებები, რომლებიც გამოიყენება პოდაგრის სამკურნალოდ (მაგალითად, პრობენეციდი, სულფინპირაზონი და ალოპურინოლი):

ვინაიდან ჰიდროქლორთიაზიდმა შეიძლება გაზარდოს სისხლის შრატში შარდმჟავას კონცენტრაცია, შეიძლება საჭირო გახდეს ურიკოზურიული პრეპარატების დოზის კორექტირება. შეიძლება საჭირო გახდეს პრობენეციდის ან სულფინპირაზონის დოზის გაზრდა. თიაზიდთან ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში შეიძლება გახშირდეს ალოპურინოლზე ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები.

ამანტადინი:

თიაზიდების გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს ამანტადინით გამოწვეული გვერდითი მოქმედების განვითარების რისკი.

ციტოტოქსიკური პრეპარატები (მაგალითად, ციკლოფოსფამიდი, მეტოტრექსატი):

თიაზიდებს შეუძლია შეამციროს ციტოტოქსიკური სამკურნალო საშუალებების გამოყოფა თირკმელების საშუალებით და გააძლიეროს მათი მიელოსუპრესიული მოქმედება.

სალიცილატები:

სალიცილატების მაღალი დოზების მიღების შემთხვევაში ჰიდროქლორთიაზიდს შეუძლია გააძლიეროს მათი ტოქსიკური მოქმედება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე.

მეთილდოპა:

აღწერილია ჰემოლიზური ანემიის იზოლირებული შემთხვევები ჰიდროქლორთიაზიდის მეთილდოპასთან კომბინაციის გამოყენების შედეგად.

ციკლოსპორინი:

ციკლოსპორინთან ერთდროულად გამოყენებისას შეიძლება გაიზარდოს ჰიპერურიკემიის და პოდაგრის მსგავსი გართულებების რისკი.

ტეტრაციკლინები:

ტეტრაციკლინების და თიაზიდების ერთად გამოყენებისას იზრდება შარდოვანას დონე, რაც გამოწვეულია ტეტრაციკლინებით. ეს ურთიერთქმედება, სავარაუდოდ, არ ეხება დოქსიციკლინს.

4.6 ფერტილობა, ორსულობა და ლაქტაცია

ორსულობა

ატენტო® პლუსი უკუნაჩვენებია ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.4). კომბინირებული პრეპარატის ატენტო® პლუსის ცალ-ცალკე თოთოეული კომპონენტის მოქმედების გათვალისწინებით მისი გამოყენება რეკომენდებული არ არის ორსულობის პირველ ტრიმესტრში (იხ. პარაგრაფები 4.4).

ოლმესარტანის მედოქსომილი

ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენება ორსულობის პირველ ტრიმესტრში რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი 4.4). ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.4).

ორსულობის პირველ ტრიმესტრში აგფ ინჰიბიტორების მიღების შედეგად ტერატოგენული მოქმედების რისკთან დაკავშირებული ეპიდემიოლოგიური მონაცემები სარწმუნო არ არის; თუმცა ასეთი რისკის მცირედით გაზრდა გამორიცხული არ არის. მიუხედავად იმისა, რომ ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენების შედეგად განვითარებული რისკის არსებობაზე კონტროლირებული ეპიდემიოლოგიური კვლევები არ არსებობს, ასეთი რისკი შეიძლება ვივარაუდოთ ამ კლასის პრეპარატებთან დაკავშირებით. თუ ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებით თერაპიის გაგრძელება არ არის აბსოლუტურად აუცილებელი, ორსულობის დაგეგმვის შემთხვევაში პაციენტი უნდა გადავიდეს ალტერნატიულ ჰიპოტენზიურ საშუალებებზე, ორსულობისთვის უფრო შესაფერისი უსაფრთხოების პროფილით. ორსულობის დადგომის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მოიხსნას ანგიოტენზინ II რეცეპტორების

ანტაგონისტები და, საჭიროების შემთხვევაში, დაინიშნოს ალტერნატიული საშუალებებით მკურნალობა.

ცნობილია, რომ ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების გამოყენების შედეგად ვლინდება ფეტოტოქსიური მოქმედება (თირკმელების ფუნქციის გაუარესება, მცირეწყლიანობა, თავის ქალის ოსიფიკაციის შენელება), ასევე ადგილი აქვს ტოქსიკურობას ახალშობილებში (თირკმელების უკმარისობა, ჰიპოტენზია, ჰიპერკალიემია) (ასევე, იხ. პარაგრაფი 5.3).

ორსულობის მეორე ტრიმესტრში ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების მიღების შემთხვევაში რეკომენდებულია ნაყოფის თირკმელების ფუნქციის და თავის ქალის მდგომარეობის ულტრაბგერითი გამოკვლევა.

ჩვილებში, რომელთა დედები იღებდნენ ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებს, საჭიროა დაკვირვება ჰიპოტენზიის თვალსაზრისით (ასევე, იხ. პარაგრაფები 4.3 და 4.4).

ჰიდროქლორთიაზიდი

ორსულობის დროს, განსაკუთრებით პირველ ტრიმესტრში, ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყენების გამოცდილება შეზღუდულია. ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების შედეგების მიხედვით მიღებული ცნობები არასაკმარისია.

ჰიდროქლორთიაზიდი გადის პლაცენტურ ბარიერს. ჰიდროქლორთიაზიდის ფარმაკოლოგიური მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრებში შეიძლება ადგილი ჰქონდეს ფეტოპლაცენტურ პერფუზიას, ასევე სიყვითლეს, ელექტროლიტური ბალანსის დარღვევებს და თრომბოციტოპენიას ნაყოფსა და ახალშობილში.

ჰიდროქლორთიაზიდი არ გამოიყენება ორსულებში შეშუპების, ორსულთა ჰიპერტენზიის ან პრეეკლამპსიის სამკურნალოდ, პლაზმის მოცულობის შემცირების და პლაცენტის ჰიპოპერფუზიის რისკთან დაკავშირებით, ამ დაავადებების მიმართ დადებითი ეფექტის არ არსებობისას.

ჰიდროქლორთიაზიდი არ გამოიყენება ორსულებში ესენციური ჰიპერტენზიის სამკურნალოდ, გარდა იმ იშვიათი შემთხვევებისა, როდესაც არ შეიძლება სხვა პრეპარატების გამოყენება.

ამლოდიპინი

შეზღუდული რაოდენობის ორსულებზე ჩატარებული დაკვირვების შედეგად მიღებული მონაცემები არ მიუთითებს ამლოდიპინის ან კალციუმის რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების უარყოფით ზემოქმედებაზე ნაყოფის ჯანმრთელობაზე. მიუხედავად ამისა, შესაძლებელია მშობიარობის გახანგრძლივების რისკი.

ძუძუთი კვების პერიოდი

ძუძუთი კვების პერიოდში ატენტო® პლუსის გამოყენება რეკომენდებული არ არის; ძუძუთი კვების პერიოდში, განსაკუთრებით ახალშობილებში ან დღენაკლულ ბავშვებში, უპირატესობა ენიჭება ალტერნატიულ, მეტად უსაფრთხო პრეპარატებს.

ოლმესარტანი გადადის ვირთაგვების რძეში. თუმცა, უცნობია, გამოიყოფა თუ არა ოლმესარტანი ადამიანის რძეში.

ამლოდიპინი გადადის დედის რძეში. დედის ორგანიზმში მოხვედრილი პრეპარატის საერთო რაოდენობიდან ჩვილის მიერ მიღებული წილის შეფასებით ნაჩვენებია ინტერკვარტილური დიაპაზონი 3-დან 7%-მდე, მაქსიმალური მნიშვნელობით – 15%. ჩვილზე ამლოდიპინის ზემოქმედების ხასიათი უცნობია.

ჰიდროქლორთიაზიდის მცირე რაოდენობით გამოიყოფა დედის რძეში. ინტენსიური დიურეზის გამომწვევი თიაზიდების მაღალი დოზები შეიძლება თრგუნავდეს რძის გამომუშავებას.

ძუძუთი კვების პერიოდში ატენტო® პლუსის გამოყენება რეკომენდებული არ არის. ძუძუთი კვების პერიოდში ატენტო® პლუსის გამოყენებისას მისი დოზა უნდა იყოს შეძლებისდაგვარად მინიმალური.

ფერტილობა

ცნობილია შექცევადი ბიოქიმიური ცვლილებების შესახებ სპერმატოზოიდის თავში ზოგიერთ პაციენტში კალციუმის ანტაგონისტების მიღებისას.

ფერტილობაზე ამლოდიპინის პოტენციურ ზემოქმედებასთან დაკავშირებით კლინიკური მონაცემები არასაკმარისია. ვირთაგვებზე ჩატარებულ ერთ კვლევაში გამოვლინდა არასასიკეთო ზემოქმედება ხვათი ჯიშების ფერტილობაზე (იხ. პარაგრაფი 5.3).

4.7 ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე პრეპარატის ზემოქმედების კვლევები არ ჩატარებულა.

თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ ჰიპოტენზიური პრეპარატების მიღებისას ზოგჯერ შეიძლება გამოვლინდეს თავბრუსხვევა, თავის ტკივილი, გულისრევა ან დაღლილობა, რის შედეგადაც შეიძლება შემცირდეს მათი რეაქცია. საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა, განსაკუთრებით მკურნალობის დასაწყისში.

4.8 არასასურველი რეაქციები

ატენტო® პლუსის უსაფრთხოება შესწავლილია კლინიკური კვლევებით, რომლებშიც 7826 პაციენტი იღებდა ოლმესარტანის მედოქსომილს ამლოდიპინთან და ჰიდროქლორთიაზიდთან კომბინაციაში.

კლინიკურ კვლევებში, ატენტო® პლუსის უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით რეგისტრაციის შემდგომი კვლევების, ასევე, სპონტანური შეტყობინებების შედეგად მიღებული შედეგებით გამოვლენილი არასასურველი რეაქციები წარმოდგენილია

ცხრილში 1; ასევე, მითითებულია ცალკეული კომპონენტებით – ოლმესარტანის მედოქსომილით, ამლოდიპინით და ჰიდროქლორთიაზიდით გამოწვეული არასასურველი რეაქციები, ცალ-ცალკე ამ კომპონენტების უსაფრთხოების დადგენილი პროფილების საფუძველზე.

ატენტო® პლუსით მკურნალობის პერიოდში ყველაზე ხშირად გამოვლენილ გვერდით მოქმედებას წარმოადგენს პერიფერიული შეშუპება, თავის ტკივილი და თავბრუსხვევა.

არასასურველი რეაქციების გამოვლენის სიხშირის კლასიფიკაციისთვის გამოყენებულია შემდეგი ტერმინოლოგია:

ძალიან ხშირად ($\geq 1/10$)

ხშირად ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)

ზოგჯერ ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)

იშვიათად ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$)

ძალიან იშვიათად ($< 1/10\ 000$)

სიხშირე უცნობია (არსებული მონაცემების საფუძველზე შეფასება შეუძლებელია)

ცხრილი 1: ატენტო® პლუსის და ცალ-ცალკე მისი კომპონენტების არასასურველი რეაქციების მიმოხილვა

MedDRA ორგანოები და ორგანოთა სისტემები	არასასურველი რეაქციები	სიხშირე			
		ატენტო® პლუსი	ოლმესარტანი	ამლოდიპინი	ჰქთ
ინფექციები და ინვაზიები	ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები	ხშირად			
	ნაზოფარინგიტი	ხშირად			
	საშარდე გზების ინფექციები	ხშირად	ხშირად		
	სიალადენიტი				იშვიათად
კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი და დაუზუსტებელი ახალწარმონაქმნები (კისტებისა და პოლიპების ჩათვლით)	კანის არამელანომური კიბო (ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა და ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა)				უცნობია
დარღვევები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ	ლეიკოპენია			ძალიან იშვიათად	იშვიათად
	თრომბოციტოპენია		ზოგჯერ	ძალიან იშვიათად	იშვიათად
	ძვლის ტვინის ფუნქციის დათრგუნვა				იშვიათად
	ნეიტროპენია/ აგრანულოციტოზი				იშვიათად
	ჰემოლიზური ანემია				იშვიათად
	აპლასტიური ანემია				იშვიათად

დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ	ანაფილაქსიური რეაქციები		ზოგჯერ		
	ჰიპერმგრძნობელობა პრეპარატის მიმართ			ძალიან იშვიათად	
დარღვევები მეტაბოლიზმისა და კვების მხრივ	ჰიპერკალიემია	ზოგჯერ	იშვიათად		
	ჰიპოკალიემია	ზოგჯერ			ხშირად
	ანორექსია				ზოგჯერ
	გლუკოზურია				ხშირად
	ჰიპერკალციემია				ხშირად
	ჰიპერგლიკემია			ძალიან იშვიათად	ხშირად
	ჰიპომაგნიემია				ხშირად
	ჰიპონატრიემია				ხშირად
	ჰიპოქლორემია				ხშირად
	ჰიპერტრიგლიცერიდემია		ხშირად		ძალიან ხშირად
	ჰიპერქოლესტერინემია				ძალიან ხშირად
	ჰიპერურიკემია		ხშირად		ძალიან ხშირად
	ჰიპოქლორემიული ალკალოზი				ძალიან იშვიათად
	ჰიპერამილაზემია				ხშირად
ფსიქიკური აშლილობები	ცნობიერების არევის მდგომარეობა			იშვიათად	ხშირად
	დეპრესია			ზოგჯერ	იშვიათად
	აპათია				იშვიათად
	გალიზიანებადობა			ზოგჯერ	
	მოუსვენრობა				იშვიათად
	ხასიათის ლაბილურობა (შფოთვის შეგრძნების ჩათვლით)			ზოგჯერ	
	ძილის დარღვევა (უძილობის ჩათვლით)			ზოგჯერ	იშვიათად
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ	თავბრუსხვევა	ხშირად	ხშირად	ხშირად	ხშირად
	თავის ტკივილი	ხშირად	ხშირად	ხშირად	იშვიათად
	პოსტურალური თავბრუსხვევა	ზოგჯერ			
	გულის წასვლის წინა მდგომარეობა	ზოგჯერ			
	დისგეგზია			ზოგჯერ	
	ჰიპერტონუსი			ძალიან იშვიათად	
	ჰიპოსთეზია			ზოგჯერ	
	პარესთეზია			ზოგჯერ	იშვიათად
	პერიფერიული ნეიროპათია			ძალიან იშვიათად	
	ძილიანობა			ხშირად	
	სინკოპე			ზოგჯერ	
	კრუნჩხვა				იშვიათად
	მადის დაკარგვა				ზოგჯერ
	ტრემორი			ზოგჯერ	

	ექსტრაპირამიდული დარღვევები			უცნობია	
დარღვევები მხედველობის ორგანოს მხრივ	მხედველობის დარღვევები (დიპლოპიის, არამკვეთრი მხედველობის ჩათვლით)			ხშირად	იშვიათად
	ცრემლდენის დაქვეითება				იშვიათად
	მიოპიის გაღრმავება				ზოგჯერ
	ქსანტოფსია				იშვიათად
	მწვავე მიოპია, დახურულკუთხოვანი გლაუკომის მწვავე შეტევა (იხ. პარაგრაფი 4.4)				უცნობია
	ქორიოიდალური ექსუდატი				უცნობია
დარღვევები სმენის ორგანოსა და ლაბირინთის მხრივ	ვერტიგო	ზოგჯერ	ზოგჯერ		იშვიათად
	ხმაური ყურებში			ზოგჯერ	
დარღვევები გულის მხრივ	გულისცემის შეგრძნება	ხშირად		ხშირად	
	ტაქიკარდია	ზოგჯერ			
	მიოკარდიუმის ინფარქტი			ძალიან იშვიათად	
	არითმია (ბრადიკარდიის, პარკუჭოვანი ტაქიკარდიის და წინაგულების ფიბრილაციის ჩათვლით)			ზოგჯერ	იშვიათად
	სტენოკარდია		ზოგჯერ	ზოგჯერ (სტენოკარდიის გაღრმავების ჩათვლით)	
დარღვევები სისხლძარღვების მხრივ	ჰიპოტენზია	ხშირად	იშვიათად	ზოგჯერ	
	წამოხურება	ზოგჯერ		ხშირად	
	ორთოსტატული ჰიპოტენზია				ზოგჯერ
	ვასკულიტი (მანევროზებელი ანგიიტის ჩათვლით)			ძალიან იშვიათად	იშვიათად
	თრომბოზი				იშვიათად
	ემბოლია				იშვიათად
დარღვევები სასუნთქი სისტემის, გულ-მკერდის ორგანოების და შუასაყარის მხრივ	ხველა	ზოგჯერ	ხშირად	ზოგჯერ	
	ბრონქიტი		ხშირად		
	დისპნოე			ხშირად	იშვიათად
	ფარინგიტი		ხშირად		
	რინიტი		ხშირად	ზოგჯერ	
	მწვავე ინტერსტიციული პნევმონია				იშვიათად
	რესპირატორული დისტრეს-სინდრომი				ზოგჯერ
	ფილტვების შეშუპება				იშვიათად
	მწვავე რესპირატორული დისტრეს-სინდრომი (მრდს) (იხ. პარაგრაფი 4.4)				ძალიან იშვიათად
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	დიარეა	ხშირად	ხშირად		ხშირად
	გულისრევა	ხშირად	ხშირად	ხშირად	ხშირად
	შეკრულობა	ხშირად			ხშირად
	სიმშრალე პირის ღრუში	ზოგჯერ		ზოგჯერ	

	ტკივილი მუცლის არეში		ხშირად	ხშირად	ხშირად
	დეფეკაციის სიხშირის დარღვევა (დიარეისა და შეკრულობის ჩათვლით)			ხშირად	
	მეტეორიზმი				ხშირად
	დისპეფსია		ხშირად	ხშირად	
	გასტრიტი			ძალიან იშვიათად	
	კუჭის ლორწოვანი გარსის გაღიზიანება				ხშირად
	გასტროენტერიტი		ხშირად		
	ღრძილების ჰიპერპლაზია			ძალიან იშვიათად	
	პარალიზური ნაწლავური გაუვალობა				ძალიან იშვიათად
	პანკრეატიტი			ძალიან იშვიათად	იშვიათად
	ღებინება		ზოგჯერ	ზოგჯერ	ხშირად
	სპრუს მაგვარი ენტეროპათია (იხ. პარაგრაფი 4.4)		ძალიან იშვიათად		
დარღვევები ღვიძლის და ნაღვლგამომყოფი გზების მხრივ	ჰეპატიტი			ძალიან იშვიათად	
	სიყვითლე (ღვიძლშიდა ქოლესტაზური სიყვითლე)			ძალიან იშვიათად	იშვიათად
	მწვავე ქოლეცისტიტი				იშვიათად
დარღვევები კანისა და კანქვეშა უჯრედის მხრივ	ალოპეცია			ზოგჯერ	
	ანგიონევროზული შეშუპება		იშვიათად	ძალიან იშვიათად	
	ალერგიული დერმატიტი		ზოგჯერ		
	მულტიფორმული ერითემა			ძალიან იშვიათად	
	ერითემა				ზოგჯერ
	სისტემური წითელი მგლურას კანის ფორმის რეაქციები				იშვიათად
	ეგზანთემა		ზოგჯერ	ზოგჯერ	
	ექსფოლიაციური დერმატიტი			ძალიან იშვიათად	
	ჰიპერჰიდროზი			ზოგჯერ	
	ფოტოსენსიბილიზაციის რეაქციები			ძალიან იშვიათად	ზოგჯერ
	ქავილი		ზოგჯერ	ზოგჯერ	ზოგჯერ
	პურპურა			ზოგჯერ	ზოგჯერ
	კვინკეს შეშუპება			ძალიან იშვიათად	
	გამონაყარი		ზოგჯერ	ზოგჯერ	ზოგჯერ
	სისტემური წითელი მგლურას კანის ფორმის რეაქტივაცია				იშვიათად
	ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი			უცნობია	იშვიათად
	კანის ფერის შეცვლა			ზოგჯერ	
	სტივენს-ჯონსონის სინდრომი			ძალიან იშვიათად	

	ჭინჭრის ციება		ზოგჯერ	ზოგჯერ	ზოგჯერ
დარღვევები ჩონჩხის მუსკულატურის, ძვლებისა და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ	კუნთების კრუნჩხვა	ხშირად	იშვიათად	ხშირად	
	შეშუპება სახსრების არეში	ხშირად			
	კუნთების სისუსტე	ზოგჯერ			იშვიათად
	შეშუპება კოჭების არეში			ხშირად	
	ართრალგია			ზოგჯერ	
	ართრიტი		ხშირად		
	ტკივილი ზურგის არეში		ხშირად	ზოგჯერ	
	პარეზი				იშვიათად
	მიალგია		ზოგჯერ	ზოგჯერ	
	ძვლების ტკივილი		ხშირად		
დარღვევები თირკმელების და საშარდე სისტემის მხრივ	პოლაკიურია	ხშირად			
	გახშირებული შარდვა			ზოგჯერ	
	თირკმელების მწვავე უკმარისობა		იშვიათად		
	ჰემატურია		ხშირად		
	შარდვის დარღვევები			ზოგჯერ	
	ნიქტურია			ზოგჯერ	
	ინტერსტიციული ნეფრიტი				იშვიათად
	თირკმელების უკმარისობა		იშვიათად		იშვიათად
დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და სარძევე ჯირკვლების მხრივ	ერექციული დისფუნქცია	ზოგჯერ		ზოგჯერ	ზოგჯერ
	გინეკომასტია			ზოგჯერ	
ზოგადი დარღვევები და რეაქციები პრეპარატის შეყვანის ადგილზე	ასთენია	ხშირად	ზოგჯერ	ხშირად	
	პერიფერიული შეშუპება	ხშირად	ხშირად		
	დადლილობა	ხშირად	ხშირად	ხშირად	
	ტკივილი გულ-მკერდის არეში		ხშირად	ზოგჯერ	
	ცხელება				იშვიათად
	გრიპის მსგავსი სიმპტომები		ხშირად		
	ლეთარგია		იშვიათად		
	შეუძლოდ ყოფნა		ზოგჯერ	ზოგჯერ	
	შეშუპება			ძალიან ხშირად	
	ტკივილი		ხშირად	ზოგჯერ	
	სახის შეშუპება		ზოგჯერ		
ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები	სისხლში კრეატინინის დონის მომატება	ხშირად	იშვიათად		ხშირად
	სისხლში შარდოვანას დონის მომატება	ხშირად	ხშირად		ხშირად
	სისხლში შარდმჟავას დონის მომატება	ხშირად			
	სისხლში კალიუმის დონის დაქვეითება	ზოგჯერ			
	გამა- გლუტამილტრანსფერაზას დონის მომატება	ზოგჯერ			
	ალანინამინოტრანსფერაზას დონის მომატება	ზოგჯერ			
	ასპარტატამინოტრანსფერაზას დონის მომატება	ზოგჯერ			
	ღვიძლის ფერმენტების დონის მომატება		ხშირად	ძალიან იშვიათად	

				(უფრო ხშირად შეესაბამება ქოლესტაზს)	
	სისხლში კრეტინფოსფოკინაზას დონის მომატება		ხშირად		
	წონის დაკლება			ზოგჯერ	
	წონის მატება			ზოგჯერ	

ცნობილია რაბდომიოლიზის რამდენიმე შემთხვევების შესახებ, რომელიც განვითარების დროის მიხედვით დაკავშირებული იყო ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერების მიღებასთან. ამლოდიპინის მიღებისას პაციენტებში აღინიშნა ექსტრაპირამიდული სინდრომის იზოლირებული შემთხვევები.

კანის არამელანომური კიბო: ეპიდემიოლოგიური კვლევების არსებული მონაცემებით ნაჩვენებია, რომ აღინიშნება ჯამურ დოზაზე დამოკიდებული კავშირი ჰიდროქლორთიაზიდის მიღებასა და კანის არამელანომური კიბოს განვითარების რისკს შორის (ასევე, იხ. პარაგრაფები 4.4. და 5.1).

ქვემოთ წარმოდგენილია არასასურველი რეაქციები, რომლებიც გამოვლინდა კომბინირებული პრეპარატის მოქმედი ნივთიერებების – ოლმესარტანის მედოქსომილის და ამლოდიპინის – ფიქსირებული შემცველობის გამოყენებისას კლინიკურ კვლევებში ან რეგისტრაციის შემდგომ პერიოდში, და რომლებზეც ცნობები ჯერ არ არის მიღებული ატენტო® პლუსის, ოლმესარტანის მედოქსომილის ან ამლოდიპინის ცალკე გამოყენების პერიოდში, ან მათ შესახებ ცნობები უფრო ხშირად მიღებულია ორი მოქმედი ნივთიერების კომბინაციასთან დაკავშირებით (ცხრილი 2):

ცხრილი 2: ოლმესარტანის მედოქსომილის და ამლოდიპინის კომბინაცია		
ორგანოები და ორგანოთა სისტემები	სიხშირე	არასასურველი რეაქციები
დარღვევები იმუნური სისტემის მხრივ	იშვიათად	ჰიპერმგრძნობელობა სამკურნალო საშუალების მიმართ
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მხრივ	ზოგჯერ	ტკივილი მუცლის ზედა არეში
დარღვევები რეპროდუქციული სისტემისა და სარძევე ჯირკვლის მხრივ	ზოგჯერ	ლიბიდოს დაქვეითება
ზოგადი დარღვევები და რეაქციები პრეპარატის შეყვანის ადგილზე	ხშირად	რბილი შემუპება
	ზოგჯერ	ლეთარგია

დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი სისტემის და შემაერთებული ქსოვილის მხრივ	ზოგჯერ	ტკივილი კიდურების არეში
---	--------	-------------------------

ქვემოთ წარმოდგენილია არასასურველი რეაქციები, რომლებიც გამოვლინდა კომბინირებული პრეპარატის მოქმედი ნივთიერებების – ოლმესარტანის მედოქსომილის და ჰიდროქლორთიაზიდის – ფიქსირებული შემცველობის გამოყენებისას კლინიკურ კვლევებში ან რეგისტრაციის შემდგომ პერიოდში, და რომლებზეც ცნობები ჯერ არ არის მიღებული ატენტო® პლუსის, ოლმესარტანის მედოქსომილის ან ამლოდიპინის ცალკე გამოყენების პერიოდში, ან მათ შესახებ ცნობები უფრო ხშირად მიღებულია ორი მოქმედი ნივთიერების კომბინაციასთან დაკავშირებით (ცხრილი 3):

ცხრილი 3: ოლმესარტანის მედოქსომილის და ჰიდროქლორთიაზიდის კომბინაცია		
ორგანოები და ორგანოთა სისტემები	სიხშირე	არასასურველი რეაქციები
დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ	იშვიათად	ცნობიერების დარღვევა (მაგალითად, გონების დაკარგვა)
დარღვევები კანისა და კანქვეშა უჯრედისის მხრივ	ზოგჯერ	ეგზემა
დარღვევები ჩონჩხის მუსკულატურის, ძვლებისა და შემაერთებული ქსოვილის მხრივ	ზოგჯერ	ტკივილი კიდურების არეში
ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები	იშვიათად	ჰემოგლობინისა და ჰემატოკრიტის საშუალო მნიშვნელობების უმნიშვნელო დაქვეითება

შეტყობინება შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ

შეტყობინება შესაძლო არასასურველი რეაქციების შესახებ პრეპარატის რეგისტრაციის შემდეგ ასრულებს მნიშვნელოვან როლს. ეს გვაძლევს შესაძლებლობას, გავაგრძელოთ დაკვირვება „სარგებელი/რისკის“ თანაფარდობაზე ამ სამკურნალო საშუალებასთან დაკავშირებით. ჯანდაცვის სისტემის მუშაკებს მოეთხოვებათ ნებისმიერი შესაძლო არასასურველი რეაქციის შესახებ შეტყობინების გაგზავნა შეტყობინებათა ეროვნული სისტემის საშუალებით.

4.9 დოზის გადაჭარბება

სიმპტომები:

ატენტო® პლუსის მაქსიმალური დოზა შეადგენს 40 მგ/10 მგ/25 მგ-ს ერთხელ დღე-ღამეში. ინფორმაცია ადამიანში ატენტო® პლუსის დოზის გადაჭარბების შესახებ არ არსებობს. ატენტო® პლუსის დოზის გადაჭარბების ყველაზე მოსალოდნელ ნიშანს წარმოადგენს არტერიული ჰიპოტენზია.

ოლმესარტანის მედოქსომილის დოზის გადაჭარბებისას ყველაზე მოსალოდნელია ისეთი სიმპტომები, როგორიცაა ჰიპოტენზია და ტაქიკარდია; ასევე, შეიძლება აღინიშნოს ბრადიკარდია პარასიმპათიკური ნერვული სისტემის (ცთომილი ნერვის) სტიმულაციის შემთხვევაში.

ამლოდიპინის დოზის გადაჭარბებამ შეიძლება გამოიწვიოს პერიფერიული სისხლძარღვების ზედმეტად გაფართოება, რასაც თან ახლავს არტერიული წნევის გამოხატული დაქვეითება, და შესაძლოა, რეფლექტორული ტაქიკარდია. ცნობილია ხანგრძლივი გამოხატული სისტემური არტერიული ჰიპოტენზიის შესახებ, სასიკვდილო შოკის განვითარებამდე.

ჰიდროქლორთიაზიდის დოზის გადაჭარბებას თან ახლავს ელექტროლიტების (ჰიპოკალიემია, ჰიპოქლორემია) შემცველობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება და გაუწყლოება ჭარბი დიურეზის შედეგად.

დოზის გადაჭარბების ყველაზე ხშირ გამოვლინებებს წარმოადგენს გულისრევა და ძილიანობა. ჰიპოკალიემიამ შეიძლება გამოიწვიოს კუნთების კრუნჩხვა ან/და გაამლიეროს გულის არითმია, გამოწვეული სათითურას გლიკოზიდების ან ზოგიერთი ანტიარითმული საშუალებების თანმხლები გამოყენების შედეგად.

მკურნალობა:

ატენტო® პლუსის დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს სიმპტომური და შემანარჩუნებელი თერაპია. მკურნალობა დამოკიდებულია პრეპარატის მიღებიდან გასულ დროზე და სიმპტომების სიმძიმის ხარისხზე.

თუ პრეპარატი მიღებულია ცოტა ხნის წინ, ნაჩვენებია კუჭის ამორეცხვა. ჯანმრთელ პირებში აქტივირებული ნახშირის შეყვანა ამლოდიპინის პერორალურად მიღებისთანავე ან მიღებიდან 2 საათის განმავლობაში მნიშვნელოვნად ამცირებს ამ ნივთიერების შეწოვას.

ატენტო® პლუსის დოზის გადაჭარბების შედეგად კლინიკურად მნიშვნელოვანი ჰიპოტენზიის გამოვლენის შემთხვევაში საჭიროა გულ-სისხლძარღვთა სისტემის აქტიური შენარჩუნება, გულისა და ფილტვების ფუნქციის გულდასმით კონტროლით, ფეხების მაღალ მდგომარეობაში მოთავსება, მოცირკულირე სისხლის მოცულობის და დიურეზის კონტროლი. სისხლძარღვოვანი ტონუსის და არტერიული წნევის აღსადგენად შეიძლება სისხლძარღვების შემავიწროვებელი საშუალებების გამოყენება – უკუჩვენებების არარსებობისას. კალციუმის არხების ბლოკადის თავიდან აცილების მიზნით შეიძლება დადებითი ეფექტი მოახდინოს კალციუმის გლუკონატის ინტრავენურმა შეყვანამ.

რეკომენდებულია სისხლის შრატში ელექტროლიტების და კრეატინინის დონის ხშირი კონტროლი. ჰიპოტენზიის განვითარების შემთხვევაში პაციენტი უნდა მოთავსდეს ჰორიზონტალურ მდგომარეობაში ზურგზე და უზრუნველყოფილი იქნას მარილებისა და მოცირკულირე სითხის მოცულობის სწრაფად აღდგენა.

ვინაიდან ამლოდიპინი მნიშვნელოვანი ხარისხით უკავშირდება ცილებს, მისი გამოყოფა დიალიზის საშუალებით ნაკლებსავარაუდოა. ინფორმაცია დიალიზის საშუალებით ოლმესარტანის ან ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყოფის შესახებ არ არსებობს.

ჰემოდიალიზის საშუალებით ოლმესარტანისა და ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყოფის ხარისხი დადგენილი არ არის.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტები, კალციუმის არხების ბლოკერები და დიურეზიკები, ათქ კოდი: C09DX03.

ატენტო® პლუსი წარმოადგენს კომბინირებულ პრეპარატს, რომელიც შეიცავს ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტს – ოლმესარტანის მედოქსომილს, კალციუმის არხების ბლოკერს – ამლოდიპინის ბესილატს და თიაზიდური რიგის დიურეზულს – ჰიდროქლორთიაზიდს. ამ კომპონენტების კომბინაცია ახდეს ადიტიურ ჰიპოტენზიურ მოქმედებას, რის შედეგადაც არტერიული წნევა უფრო მეტი ხარისხით მცირდება, ვიდრე თითოეული კომპონენტის ცალ-ცალკე გამოყენებისას.

ოლმესარტანის მედოქსომილი წარმოადგენს ანგიოტენზინ II რეცეპტორების სელექციურ ანტაგონისტს (ტიპი AT₁), რომელიც განკუთვნილია შიგნით მისაღებად. ანგიოტენზინ II წარმოადგენს რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული სისტემის ძირითად ვაზოაქტიურ ჰორმონს, რომელიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ჰიპერტენზიის პათოფიზიოლოგიაში. ის იწვევს სისხლძარღვების შევიწროებას, ალდოსტერონის სინთეზის და სეკრეციის ინდუცირებას, ასევე ასტიმულირებს გულის მუშაობას და თირკმელებში ნატრიუმის რეაბსორბციას. ოლმესარტანი თრგუნავს სისხლძარღვების შევიწროებისკენ და ალდოსტერონის სეკრეციისკენ მიმართულ ანგიოტენზინ II-ის მოქმედებას, ქსოვილებში, მათ შორის სისხლძარღვების გლუვ მუსკულატურაში და თირკმელზედა ჯირკვალში AT₁-რეცეპტორების დაბლოკვის გზით. ოლმესარტანის მოქმედება არ არის დამოკიდებული ანგიოტენზინ II-ის სინთეზის წყაროზე ან გზაზე. ოლმესარტანის ანგიოტენზინ II-ის AT₁-რეცეპტორებთან შერჩევითი კავშირი იწვევს რენინის დონისა და ანგიოტენზინ I-ის, ასევე ანგიოტენზინ II-ის პლაზმური კონცენტრაციის მომატებას და პლაზმაში ალდოსტერონის კონცენტრაციის მცირედით დაქვეითებას.

ჰიპერტენზიის დროს ოლმესარტანის მედოქსომილი იწვევს არტერიული წნევის დოზადამოკიდებულ ხანგრძლივ დაქვეითებას. პრეპარატის მიღების მოულოდნელად შეწყვეტის შემთხვევაში ჰიპოტენზიის განვითარება პირველი მიღების შემდეგ, ტაქიფილასიის ნიშნები ხანგრძლივი მკურნალობისას ან არტერიული წნევის მატება გამოვლენილი არ არის.

დღე-ღამეში ერთხელ მიღებისას ოლმესარტანის მედოქსომილი უზრუნველყოფს არტერიული წნევის ეფექტიან და თანდათანობით დაქვეითებას 24 საათით, შემდეგ მიღებამდე. პრეპარატის დღე-ღამეში ერთხელ მიღებისას ჰიპოტენზიური მოქმედება დაახლოებით ისეთივე იყო, რაც სადღეღამისო დოზის ორ მიღებაზე განაწილების შემთხვევაში.

მკურნალობის გაგრძელებისას არტერიული წნევის მაქსიმალური დაქვეითება მიიღწევა მკურნალობის დაწყებიდან 8 კვირაში, თუმცა, მნიშვნელოვანი ჰიპოტენზიური მოქმედება აღინიშნება მკურნალობის დაწყებიდან უკვე 2 კვირაში.

ოლმესარტანის მედოქსომილის გავლენა სიკვდილობაზე და ავადობაზე დადგენილი არ არის.

ოლმესარტანის გამოყენების და დიაბეტური მიკროალბუმინურიის პროფილაქტიკის რანდომიზებული კვლევა (ROADMAP), რომელიც ჩატარდა ტიპი 2 დიაბეტის მქონე 4447 პაციენტში ალბუმინურიის ნორმალური დონით და გულ-სისხლძარღვთა დაავადების გამოვლენის სულ მცირე ერთი დამატებითი რისკის ფაქტორით, ჩატარდა იმის დასადგენად, შეუძლია თუ არა ოლმესარტანით თერაპიას შეაკავოს მიკროალბუმინურიის გამოვლენის დრო. შემდგომი დაკვირვების პერიოდში, რომლის ხანგრძლივობაც შეადგენდა საშუალოდ 3.2 წელს, პაციენტები იღებდნენ ოლმესარტანს ან პლაცებოს სხვა ჰიპოტენზიურ საშუალებებთან დამატების სახით, გარდა აგფ ინჰიბიტორების ან ანგიოტენზინის რეცეპტორების ანტაგონისტებისა.

პირველადი საბოლოო წერტილის სახით კვლევამ აჩვენა რისკის მნიშვნელოვნად დაქვეითება მიკროალბუმინურიის გამოვლენის დროის მიმართ ოლმესარტანის სასარგებლოდ. არტერიული წნევის განსხვავების მიხედვით კორექტირების შემდეგ რისკის ასეთი შემცირება აღარ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი. პაციენტების 8.2%-ში (178-ში 2160-დან) ოლმესარტანის ჯგუფში და 9.8%-ში (210-ში 2139-დან) პლაცებოს ჯგუფში განვითარდა მიკროალბუმინურია.

რაც შეეხება მეორად საბოლოო წერტილებს, დარღვევები გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ იყო რეგისტრირებული 96 პაციენტში (4.3%) ოლმესარტანის ჯგუფში და 94 პაციენტში (4.2%) პლაცებოს ჯგუფში. გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგად სიკვდილიანობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო ოლმესარტანის ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (15 პაციენტი (0.7%) და 3 პაციენტი (0.1%)), მიუხედავად იმისა, რომ მსგავსი იყო ლეტალური შედეგის გარეშე ინსულტის (14 პაციენტი (0.6%) და 8 პაციენტი

(0.4%)), ლეტალური შედეგის გარეშე მიოკარდიუმის ინფარქტის (17 პაციენტი (0.8%) და 26 პაციენტი (1.2%)) განვითარების და გულ-სისხლძარღვთა მიზეზებთან კავშირის არმქონე სიკვდილობა (11 პაციენტი (0.5%) და 12 პაციენტი (0.5%)) სიხშირე. საერთო სიკვდილობა ოლმესარტანის ჯგუფში იყო რიცხობრივად უფრო მაღალი (26 პაციენტი (1.2%), 15 პაციენტთან (0.7%) შედარებით), ძირითადად, გულ-სისხლძარღვთა მიზეზებით განპირობებული უფრო მაღალი სიკვდილიანობის ხარჯზე.

კვლევაში ORIENT (ოლმესარტანის გავლენა ტერმინალურ სტადიაში თირკმელების პათოლოგიის დადგომის სიხშირის შემცირებაზე დიაბეტური ნეფროპათიის კვლევის დროს) შეისწავლეს ოლმესარტანის ზემოქმედება თირკმელების და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების გამოსავალზე ტიპი 2 დიაბეტის და კლინიკურად გამოხატული ნეფროპათიის მქონე 577 რანდომიზებულ პაციენტში იაპონიასა და ჩინეთში. კვლევის დროს (დაკვირვების საშუალო პერიოდი შეადგენდა 3.1 წელს) პაციენტები იღებდნენ ოლმესარტანს ან პლაცებოს სხვა ჰიპოტენზიურ საშუალებებთან, მათ შორის აგვ ინჰიბიტორებთან დამატების სახით.

პირველადი გაერთიანებული საბოლოო წერტილი (შრატისმიერი კრეატინინის გაორმაგების პირველად გამოვლენის დრო, თირკმელების დაავადება ტერმინალურ სტადიაში, სიკვდილი ყველა მიზეზით) რეგისტრირებული იქნა 116 პაციენტში ოლმესარტანის ჯგუფში (41.1%) და 129 პაციენტში, რომელიც იღებდა პლაცებოს (45.4%) (HR 0.97 (95% ნ/ი 0.75-დან 1.24-მდე); $p=0.791$). გულ-სისხლძარღვოვანი მეორადი გაერთიანებული საბოლოო წერტილი რეგისტრირებული იქნა 40 პაციენტში, რომელიც იღებდა ოლმესარტანს (14.2%) და 53 პაციენტში, რომელიც იღებდა პლაცებოს (18.7%). გულ-სისხლძარღვოვანი მოცემული გაერთიანებული საბოლოო წერტილი ითვალისწინებდა სიკვდილობას გულ-სისხლძარღვთა დაავადებით 10 (3.5%) პაციენტში ოლმესარტანის ჯგუფში და 3 (1.1%) პაციენტში პლაცებოს ჯგუფში; სიკვდილობის საერთო მაჩვენებელი იყო 19-ის (6.7%) და 20-ის (7.0%), ლეტალური შედეგის გარეშე ინსულტის – 8-ის (2.8%) და 11-ის (3.9%) და ლეტალური შედეგის გარეშე მიოკარდიუმის ინფარქტის – 3-ის (1.1%) და 7-ის (2.5%) ტოლი, შესაბამისად.

ამლოდიპინი, რომელიც შედის ატენტო® პლუსის შემადგენლობაში, წარმოადგენს კალციუმის არხების ბლოკერს და აინჰიბირებს კალციუმის იონების ტრანსმემბრანულ გადატანას L-ტიპის პოტენციალ-დამოკიდებულ არხებზე გულის კუნთში და გლუვ მუსკულატურაში. ექსპერიმენტული მონაცემები მოწმობს, რომ ამლოდიპინი უკავშირდება დიჰიდროპირიდინის რეცეპტორებთან შეკავშირების უბნებს, ასევე, სხვა ლიგანდების რეცეპტორებთან შეკავშირების უბნებს. ამლოდიპინს გააჩნია შედარებითი შერჩევითობა სისხლძარღვების მიმართ და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის უჯრედებზე უფრო მეტ ზემოქმედებას ახდენს, ვიდრე კარდიომიოციტებზე. ამლოდიპინის ჰიპოტენზიური ეფექტი განპირობებულია არტერიების გლუვ მუსკულატურაზე პირდაპირი მომადუნებელი მოქმედებით, რაც ხელს უწყობს მათი პერიფერიული წინააღმდეგობის შემცირებას, შედეგად კი, არტერიული წნევის დაქვეითებას.

ჰიპერტენზიის დროს ამლოდიპინი იწვევს არტერიული წნევის დოზადადმოკიდებულ ხანგრძლივ დაქვეითებას. პრეპარატის მიღების მოულოდნელად შეწყვეტის შემთხვევაში ჰიპერტენზიის განვითარება პირველი მიღების შემდეგ, ტაქიფილასიის ნიშნები ხანგრძლივი მკურნალობისას და არტერიული წნევის მატება გამოვლენილი არ არის.

თერაპიული დოზების მიღების შემდეგ ჰიპერტენზიის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინი უზრუნველყოფს არტერიული წნევის ეფექტიან დაქვეითებას მწოლიარე, მჯდომარე და მდგომარე პოზიციაში. ამლოდიპინის ხანგრძლივი გამოყენება არ არის დაკავშირებული გულის შეკუმშვათა სიხშირის ან პლაზმაში კატექოლამინების დონის მნიშვნელოვან ცვლილებებთან. ჰიპერტენზიის და თირკმელების ნორმალური ფუნქციის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინმა თერაპიულ დოზებში შეამცირა თირკმელების სისხლძარღვების წინააღმდეგობა და გაზარდა გორგლოვანი ფილტრაციის სიჩქარე და თირკმელებში პლაზმის ნაკადის ეფექტიანი სიჩქარე, ფილტრაციული ფრაქციის შეცვლის და პროტეინურიის განვითარების პროვოცირების გარეშე.

გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ჰემოდინამიკის კვლევებში, ასევე, NYHA-ს კლასიფიკაციით II-IV კლასის გულის უკმარისობის დროს სტრეს-ტესტის გამოყენებით ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში, ამლოდიპინი არ იწვევდა კვლევაში მონაწილე პირთა მდგომარეობის კლინიკურ გაუარესებას, რაც შეფასდა დატვირთვის გადატანის, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის, ასევე კლინიკური სიმპტომების მიხედვით.

პლაცებოკონტროლირებულ კვლევაში (PRAISE) NYHA-ს კლასიფიკაციით III-IV კლასის გულის უკმარისობის მქონე პაციენტების შეფასებისას, რომლებიც იღებდნენ სათითურას პრეპარატებს, დიურეზულებს და აგფ ინჰიბიტორებს, ნაჩვენებია, რომ გულის უკმარისობის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინი არ ზრდის სიკვდილობის ან ავადობის რისკს.

შემდგომ ხანგრძლივ პლაცებოკონტროლირებულ კვლევაში (PRAISE-2), რომელიც ჩატარდა პაციენტებში NYHA-ს კლასიფიკაციით III-IV კლასის გულის უკმარისობით კლინიკური სიმპტომების და ობიექტური მონაცემების გარეშე, რომლებიც მიუთითებდა გულის იშემიურ დაავადებაზე, აგფ ინჰიბიტორებით, სათითურას პრეპარატებით და დიურეზულების მუდმივი დოზებით მკურნალობისას, ამლოდიპინი არ ახდენდა გავლენას ზოგადად სიკვდილობაზე და კერძოდ, გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგად განვითარებულ სიკვდილობაზე. ამ ჯგუფის პაციენტებში ცნობილია ამლოდიპინის მიღებასთან დაკავშირებული ფილტვების შეშუპების განვითარების შესახებ, თუმცა გულის უკმარისობის გაღრმავების შემთხვევების სიხშირის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით არ აღინიშნა.

ახალი სახის სამკურნალწამლო თერაპიის შესადარებლად ჩატარდა ავადობისა და სიკვდილობის ორმაგად ბრმა, რანდომიზებული კვლევა სახელწოდებით „ჰიპერტენზიური თერაპიის და სისხლში ლიპიდების შემცველობის დამაქვეითებელი

თერაპიის კვლევა მიოკარდიუმის ინფარქტის პროფილაქტიკისთვის“ (ALLHAT): ამლოდიპინი დოზით 2.5-10 მგ/დღე-ღამეში (კალციუმის არხების ბლოკერი) ან ლიზინოპრილი დოზით 10-40 მგ/დღე-ღამეში (აფფ ინჰიბიტორი) პირველი არჩევის პრეპარატის სახით და თიაზიდური რიგის დიურეზული – ქლორთალიდონი დოზით 12,5-25 მგ/დღე-ღამეში მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმის არტერიული ჰიპერტენზიის დროს.

საერთო ჯამში, ამ რანდომიზებულ კვლევაში ჩართული იყო ჰიპერტენზიის მქონე 55 წლის და უფროსი ასაკის 33 357 პაციენტი, რომლებზეც მიმდინარეობდა დაკვირვება საშუალოდ 4,9 წლის განმავლობაში. პაციენტებს ჰქონდათ გულის კორონარული დაავადების განვითარების, სულ მცირე, ერთი დამატებითი რისკ-ფაქტორი, მაგალითად, ანამნეზში მიოკარდიუმის ინფარქტი ან ინსულტი (შერჩევამდე 6 თვით ადრე), ან გულ-სისხლძარღვთა სისტემის სხვა ათეროსკლეროზული ხასიათის დაავადებები (სულ 51.5%), დიაბეტი ტიპი 2 (36.1%), მსლპ-ქოლესტერინის დონე <35 მგ/დლ (11.6%), მარცხენა პარკუჭის ჰიპერტროფია, დიაგნოსტირებული ელექტროკარდიოგრაფის ან ექოკარდიოგრაფის (20.9%) საშუალებით, თამბაქოს აქტიური გამოყენება (21.9%).

გაერთიანებული პირველადი საბოლოო წერტილი ითვალისწინებდა გულის კორონარულ დაავადებას ლეტალური შედეგით ან მიოკარდიუმის ინფარქტს ლეტალური შედეგის გარეშე. კვლევის პირველად საბოლოო წერტილთან დაკავშირებით მნიშვნელოვანი განსხვავებები ამლოდიპინით და ქლორთალიდონით თერაპიას შორის არ იყო: რისკების თანაფარდობა 0,98 95% ნდობის ინტერვალი (0,90-1,07) $p=0.65$. რაც შეეხება კვლევის მეორად საბოლოო წერტილებს, გულის უკმარისობის განვითარების სიხშირე (გულ-სისხლძარღვთა დაავადების კომბინირებული საბოლოო წერტილის კომპონენტი) მნიშვნელოვნად უფრო მაღალი იყო ამლოდიპინის ჯგუფში, ქლორთალიდონის ჯგუფთან შედარებით (10.2% და 7.7%, რისკების თანაფარდობა 1.38, 95% ნდობის ინტერვალი [1.25-1.52] $p<0.001$). თუმცა, ნებისმიერი მიზეზით სიკვდილობასთან დაკავშირებული განსხვავება ამლოდიპინით და ქლორთალიდონით მკურნალობებს შორის აღნიშნული არ იყო. რისკების თანაფარდობა 0.96 95% ნდობის ინტერვალი [0.89-1.02] $p=0.20$.

ჰიდროქლორთიაზიდი წარმოადგენს თიაზიდური რიგის დიურეზულს. თიაზიდური რიგის დიურეზულის ჰიპოტენზიური მოქმედების მექანიზმი ბოლომდე შესწავლილი არ არის. თიაზიდები გავლენას ახდენს თირკმლის არხებით ელექტროლიტების რეაბსორბციაზე, შედეგად კი ამლიერებს ნატრიუმისა და ქლორიდის გამოყოფას დაახლოებით თანაბარი რაოდენობით. როგორც დიურეზული საშუალება, ჰიდროქლორთიაზიდი იწვევს პლაზმის მოცულობის შემცირებას, პლაზმაში რენინის აქტივობის მომატებას და ალდოსტერონის სეკრეციის გაძლიერებას, შარდით კალიუმისა და ბიკარბონატების შემდგომი დაკარგვით, ასევე სისხლის შრატში კალიუმის დონის დაქვეითებით. კავშირი „რენინი-ალდოსტერონი“ განპირობებულია ანგიოტენზინ II-ით, ამიტომ ანგიოტენზინ II-ის რეცეპტორების ანტაგონისტთან ერთდროულად გამოყენების ფონზე შეიძლება გამოირიცხოს შარდით თიაზიდური რიგის დიურეზული

გამოწვეული კალიუმის კარგვა. ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყენებისას დიურეზი დაახლოებით 2 საათში იწყება, მაქსიმალური ეფექტი მიიღწევა პრეპარატის მიღებიდან დაახლოებით 4 საათში, ხოლო მოქმედება ნარჩუნდება 6-12 საათის განმავლობაში.

ეპიდემიოლოგიური კვლევების მონაცემებით, ჰიდროქლორთიაზიდის მონოთერაპიის სახით ხანგრძლივი გამოყენება ხელს უწყობს გართულებების და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებებით გამოწვეული სიკვდილობის რისკის შემცირებას.

კლინიკური კვლევების შედეგები

2492 პაციენტის მონაწილეობით პარალელურ ჯგუფებში ჩატარებულ 12 კვირიან ორმაგად ბრმა რანდომიზებულ კვლევაში (პაციენტების 67% იყო ევროპოიდული რასის წარმომადგენელი) ატენტო® პლუსის გამოყენება დოზით 40 მგ/10 მგ/25 მგ იწვევდა დიასტოლური და სისტოლური არტერიული წნევის მნიშვნელოვან დაქვეითებას ორი მოქმედი ნივთიერების შესაბამისი კომბინაციიდან ერთ-ერთის გამოყენებასთან შედარებით: ოლმესარტანის მედოქსომილი დოზით 40 მგ ამლოდიპინთან ერთად დოზით 10 მგ, ოლმესარტანის მედოქსომილი დოზით 40 მგ ჰიდროქლორთიაზიდთან ერთად დოზით 25 მგ და ამლოდიპინი დოზით 10 მგ ჰიდროქლორთიაზიდთან ერთად დოზით 25 მგ.

40 მგ/10 მგ/25 მგ დოზით ატენტო® პლუსით გამოწვეული არტერიული წნევის დამატებითი დაქვეითება, ორი მოქმედი ნივთიერების კომბინაციით გამოწვეულ მაჩვენებელთან შედარებით, რომელიც გამოვლინდა პირველი ორი კვირის განმავლობაში, შეადგენდა -3.8 და -6.7 მმ ვწყ. სვ.-ის ფარგლებში, ასევე -7.1 და -9.6 მმ ვწყ. სვ. ფარგლებში (დიასტოლური და სისტოლური არტერიული წნევა, გაზომილი მჯდომარე პოზიციაში).

პაციენტების წილი, რომლებშიც მიღწეულია არტერიული წნევის სამიზნე მაჩვენებლები კვლევის დაწყებიდან მე-12 კვირას (<140/90 მმ ვწყ.სვ. პაციენტებში, რომლებსაც არ აქვთ შაქრიანი დიაბეტი, და <130/80 მმ ვწყ.სვ. პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტი), შეადგენდა 34.9% და 46.6% ორი მოქმედი ნივთიერების კომბინაციის გამოყენებისას, 64.3%-თან შედარებით, რომელიც მიღებულია ატენტო® პლუსის 40 მგ/10 მგ/25 მგ დოზით გამოყენებისას.

2690 პაციენტის მონაწილეობით პარალელურ ჯგუფებში ჩატარებულ ორმაგად ბრმა რანდომიზებულ კვლევაში (პაციენტების 99.9% იყო ევროპოიდული რასის წარმომადგენელი) ატენტო® პლუსის (20მგ/5მგ/12.5მგ, 40მგ/5მგ/12.5მგ, 40მგ/5მგ/25მგ, 40მგ/10მგ/12.5მგ, 40მგ/10მგ/25მგ) გამოყენება 10 კვირის შემდეგ იწვევდა დიასტოლური და სისტოლური არტერიული წნევის მნიშვნელოვნად უფრო გამოხატულ დაქვეითებას, ვიდრე ერთ-ერთი შემდეგი ორმაგი კომბინაციის გამოყენებისას: 20 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილი 5 მგ ამლოდიპინთან ერთად, 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილი 5 მგ

ამლოდიპინთან ერთად და 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილი 10 მგ ამლოდიპინთან ერთად.

ატენტო® პლუსით გამოწვეული არტერიული წნევის დამატებითი დაქვეითება, ორი მოქმედი ნივთიერების ანალოგიურ კომბინაციასთან შედარებით, შეადგენდა -1,3-დან -1.9 მმ-მდე ვწყ. სვ. და -2.7-დან -4.9 მმ-მდე ვწყ. სვ., შესაბამისად (სისტოლური არტერიული წნევა, გაზომილი მჯდომარე პოზიციაში).

პაციენტების წილი, რომლებშიც მიღწეულია არტერიული წნევის სამიზნე მაჩვენებლები კვლევის დაწყებიდან მე-10 კვირას (<140/90 მმ ვწყ.სვ. პაციენტებში, რომლებსაც არ აქვთ შაქრიანი დიაბეტი, და <130/80 მმ ვწყ.სვ. პაციენტებში შაქრიანი დიაბეტით), შეადგენდა 42.7%-დან 49.6%-მდე ორი მოქმედი ნივთიერების კომბინაციის გამოყენებისას, 52.4-58.8%-თან შედარებით, რომელიც მიღებულია ატენტო® პლუსის გამოყენებისას.

პრეპარატის დამატებითი თერაპიის სახით გამოყენების შესაძლებლობის დადგენის მიზნით 808 პაციენტის მონაწილეობით ჩატარებულ ორმაგად ბრმა რანდომიზებულ კვლევაში (პაციენტების 99.9% იყო ევროპეოიდული რასის წარმომადგენელი), რომლებშიც 8 კვირის გასვლის შემდეგ არ იყო მიღებული არტერიული წნევის კონტროლი 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილის და 10 მგ ამლოდიპინის ორმაგი კომბინაციის საშუალებით, ატენტო® პლუსის გამოყენება იწვევდა არტერიული წნევის მნიშვნელობის დამატებით ნომინალურ დაქვეითებას მჯდომარე პოზიციაში: -1.8/-1.0 მმ ვწყ.სვ. ატენტო® პლუსი 40მგ/10მგ/12.5მგ-ის გამოყენებისას, და არტერიული წნევის სტატისტიკურად მნიშვნელოვან დამატებით დაქვეითებას, რომელიც შეადგენდა -3.6/-2.8 მმ ვწყ.სვ., ატენტო® პლუსი 40მგ/10მგ/25მგ-ის გამოყენებისას ორი მოქმედი ნივთიერების კომბინაციასთან - 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილი და 10 მგ ამლოდიპინი - შედარებით.

ატენტო® პლუსი 40 მგ/ 10 მგ/ 25 მგ-ის გამოყენებით ჩატარებულმა მკურნალობამ გამოიწვია იმ პაციენტების პროცენტული წილის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მომატება, რომლებშიც მიღწეული იყო არტერიული წნევის სამიზნე მნიშვნელობა, 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილის და 10 მგ ამლოდიპინის კომბინაციის გამოყენებასთან შედარებით (41.3%, 24.2%-თან შედარებით); ხოლო ატენტო® პლუსი 40 მგ/10მგ/12.5მგ-ის მოქმედი ნივთიერებების სამმაგი კომბინაციის გამოყენებამ გამოიწვია იმ მონაწილეთა ნომინალურად უფრო მაღალი რიცხვი, რომლებშიც არტერიული წნევის სამიზნე მნიშვნელობა მიღწეული იყო 40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილის და 10 მგ ამლოდიპინის ორმაგი კომბინაციის გამოყენებასთან შედარებით (29.5%, 24.2%-თან შედარებით) იმ პაციენტებში, რომლებშიც არტერიული წნევის კონტროლი არ იყო მიღწეული პრეპარატის გამოყენებისას მოქმედი ნივთიერებების ორმაგი კომბინაციით.

ატენტო® პლუსის ჰიპოტენზიური მოქმედება არ არის დამოკიდებული ასაკსა და სქესზე, ასევე, შაქრიანი დიაბეტის არსებობაზე თუ არარსებობაზე.

დამატებითი ინფორმაცია:

აგფ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების ერთდროულად გამოყენების კვლევა ჩატარდა ორ ფართომასშტაბიან, რანდომიზებულ, კონტროლირებულ კვლევაში (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone და კომბინაციაში Ramipril Global Endpoint Trial) და VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET წარმოადგენდა კვლევას, რომელიც ჩატარდა პაციენტებში ანამნეზში გულ-სისხლძარღვთა ან ცერებრო-ვასკულური დაავადებებით, ან ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით, რომელსაც თან ახლდა სამიზნე ორგანოს დაზიანების ნიშნები. VA NEPHRON-D წარმოადგენდა კვლევას, რომელიც ჩატარდა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის და დიაბეტური ნეფროპათიის მქონე პაციენტებში.

კვლევების მონაცემებით არ გამოვლენილა მნიშვნელოვანი სასიკეთო ზემოქმედება თირკმელების ან/და გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგზე და მათი მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილობაზე, მაშინ, როდესაც მონოთერაპიასთან შედარებით ადგილი ჰქონდა ჰიპერკალიემიის, თირკმელების მწვავე პათოლოგიის ან/და არტერიული ჰიპოტენზიის განვითარების მომატებულ რისკს. ფარმაკოდინამიკური თვისებების მსგავსების გათვალისწინებით, აღნიშნული შედეგები ასევე გამოიყენება სხვა აგფ ინჰიბიტორებთან და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტებთან დაკავშირებით. ამიტომ, აგფ ინჰიბიტორებისა და ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ანტაგონისტების ერთდროულად გამოყენება უკუნაჩვენებია დიაბეტური ნეფროპათიის მქონე პაციენტებში.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) წარმოადგენდა კვლევას, რომელიც ჩატარდა აგფ ინჰიბიტორებით ან ანგიოტენზინ II რეცეპტორების ბლოკერებით სტანდარტულ თერაპიაზე ალისკირენის დამატების დადებითი ეფექტის გამოსავლენად ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის და თირკმელების ქრონიკული დაავადების, გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დაავადების, ან ორივე დაავადების მქონე პაციენტებში. აღნიშნული კვლევა შეწყდა ნაადრევად, არასასურველი შედეგების მომატებული რისკის გამო. სიკვდილობა გულ-სისხლძარღვთა დაავადებების შედეგად და ინსულტის განვითარება უფრო ხშირი იყო ალისკირენის ჯგუფში, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში, ხოლო შეტყობინებები საყურადღებო არასასურველი მოვლენების და სერიოზული არასასურველი მოვლენების შესახებ (ჰიპერკალიემია, ჰიპოტენზია და თირკმელების ფუნქციის დარღვევა) უფრო ხშირი იყო ალისკირენის ჯგუფში, ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში.

კანის არამელანომური კიბო: ეპიდემიოლოგიური კვლევების არსებული მონაცემების საფუძველზე აღინიშნება დადებითი კავშირი ჰიდროქლორთიაზიდის ჯამურ დოზასა და კანის არამელანომური კიბოს განვითარების რისკს შორის. ერთ-ერთ კვლევაში ჩართული იყვნენ ჯგუფები, რომლებშიც შედიოდა 71 533 პაციენტი ბაზალურუჯრედოვანი კიბოთი და 8 629 პაციენტი ბრტყელუჯრედოვანი კიბოთი, რომლებსაც შეესაბამებოდა 1 430 833 და 172 462 მონაწილე საკონტროლო ჯგუფებიდან.

მნიშვნელოვანი რაოდენობით ჰიდროქლორთიაზიდის მიღება (ჯამში >50 000 მგ) შეესაბამებოდა შესაძლებლობების თანაფარდობის დაკორექტირებულ მნიშვნელობებს 1,29 (95% ნდობის ინტერვალი: 1.23-1.35) ბაზალურუჯრედოვანი კიბოსთვის და 3,98 (95% ნდობის ინტერვალი: 3.68-4.31) ბრტყელუჯრედოვანი კიბოსთვის. აშკარა ურთიერთკავშირი ჯამურ დოზასა და შესაბამის რეაქციას შორის აღინიშნებოდა როგორც ბაზალურუჯრედოვანი კიბოს, ასევე, ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს შემთხვევაში. მეორე კვლევაში ნაჩვენები იყო შესაძლო კავშირი ტუჩის კიბოსა (ბრტყელუჯრედოვანი კიბო) და ჰიდროქლორთიაზიდის ზემოქმედების შორის: ტუჩის კიბოს მქონე 633 პაციენტი შედარებული იქნა 63 067 მონაწილესთან საკონტროლო ჯგუფიდან რისკის გათვალისწინებით შერჩევის სტრატეგიის გამოყენებით. ნაჩვენები იყო დამოკიდებულება ჯამურ დოზაზე, ხოლო შესაძლებლობების თანაფარდობის დაკორექტირებული მნიშვნელობა შეადგენდა 2,1 (95% ნდობის ინტერვალი: 1.7-2.6), გაიზარდა შესაძლებლობების თანაფარდობამდე 3.9 (3.0-4.9) მნიშვნელოვანი რაოდენობით (~25 000 მგ) მიღებისას და შესაძლებლობების თანაფარდობამდე 7.7 (5.7-10.5) ყველაზე მაღალი ჯამური დოზის (~100 000 მგ) მიღებისას (ასევე, იხ.პარაგრაფი 4.4).

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ჯანმრთელ პირებში, რომლებიც ოლმესარტანის მედოქსომილს ამლოდიპინთან და ჰიდროქლორთიაზიდთან ერთად იღებდნენ, ამ პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკის კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ აღინიშნა.

ატენტო® პლუსის შიგნით მიღების შემდეგ მოზრდილ ჯანმრთელ პირებში ოლმესარტანის, ამლოდიპინის და ჰიდროქლორთიაზიდის მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაციების მაჩვენებლები, შესაბამისი თანმიმდევრობით, მიიღწევა დაახლოებით 1.5-3 საათში, 6-8 საათში და 1.5-2 საათში. ატენტო® პლუსის შემადგენლობაში შემავალი ოლმესარტანის მედოქსომილის, ამლოდიპინის და ჰიდროქლორთიაზიდის შეწოვის სიჩქარე და ხარისხი ისეთივეა, როგორც მათი მიღებისას ოლმესარტანის მედოქსომილის და ამლოდიპინის ორმაგი ფიქსირებული კომბინაციის სახით და ერთი მოქმედი ნივთიერების – ჰიდროქლორთიაზიდის შემცველი ტაბლეტის მიღებისას, ან როგორც ორი მოქმედი ნივთიერების – ოლმესარტანის მედოქსომილის და ჰიდროქლორთიაზიდის ფიქსირებული კომბინაციის და ერთი მოქმედი ნივთიერების - ამლოდიპინის შემცველი ტაბლეტის ერთად მიღებისას, იგივე დოზირებით. საკვების მიღება არ ახდენს გავლენას ატენტო® პლუსის ბიოშეღწევადობაზე.

ოლმესარტანის მედოქსომილი:

შეწოვა და განაწილება:

ოლმესარტანის მედოქსომილი არის პროწამალი. ის სწრაფად გარდაიქმნება ფარმაკოლოგიურად აქტიურ მეტაბოლიტ ოლმესარტანად ესთერაზების მოქმედების ქვეშ ნაწლავის ლორწოვან გარსში და პორტულ სისტემის სისხლში კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში აბსორბციის დროს. პლაზმაში და გამოყოფის პროდუქტებში უცვლელი სახით

ოლმესარტანის მედოქსომილი ან უცვლელი სახით მედოქსომილური გვერდითი ჯაჭვი გამოვლენილი არ არის. ტაბლეტირებული ფორმის ოლმესარტანის საშუალო აბსოლუტური ბიოშელწევადობა შეადგენდა 25.6%-ს.

პლაზმაში ოლმესარტანის მაქსიმალური კონცენტრაციის (C_{max}) საშუალო მნიშვნელობა მიიღწევა ოლმესარტანის მედოქსომილის შიგნით მიღებიდან დაახლოებით 2 საათში, და 80 მგ-მდე დოზის ერთჯერადად შიგნით მიღების შემდეგ ოლმესარტანის პლაზმური კონცენტრაცია იზრდება, დაახლოებით დოზის პროპორციულად.

საკვები ახდენს მინიმალურ გავლენას ოლმესარტანის ბიოშელწევადობაზე, ამიტომ ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება შეიძლება საკვების მიღების მიუხედავად.

კლინიკურად მნიშვნელოვანი სხვაობები ოლმესარტანის ფარმაკოკინეტიკაში სხვადასხვა სქესის პირებში გამოვლენილი არ არის.

ოლმესარტანი მაღალი ხარისხით უკავშირდება პლაზმის ცილებს (99.7%), თუმცა, დამატებით მიღებულ სხვა სამკურნალო საშუალებებთან, რომლებსაც ასევე ახასიათებს ცილებთან მაღალი ხარისხის შეკავშირება, ოლმესარტანის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედების (ჩანაცვლება) ალბათობა დაბალია (ამის მტკიცებულებას ასევე წარმოადგენს ოლმესარტანის მედოქსომილსა და ვარფარინს შორის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედების არ არსებობა). ოლმესარტანი უმნიშვნელო ხარისხით უკავშირდება სისხლის უჯრედებს. ინტრავენური შეყვანის შემდეგ განაწილების საშუალო მოცულობა დაბალია (16-29 ლ).

ბიოტრანსფორმაცია და გამოყოფა:

საერთო პლაზმური კლირენსი, ჩვეულებრივ, შეადგენს 1.3 ლ/სთ (ვარიაციის კოეფიციენტი 19%) და შედარებით დაბალია ღვიძლში სისხლის მიმოქცევასთან შედარებით (დაახლოებით 90 ლ/სთ). ^{14}C იზოტოპით მონიშნული ოლმესარტანის მედოქსომილის ერთჯერადად შიგნით მიღების შემდეგ, 10-16% რადიოაქტიური ნივთიერება გამოვლინდა შარდში (დიდი ნაწილი მიღებიდან 24 საათის განმავლობაში); დარჩენილი რადიოაქტიური ნივთიერება გამოყოფილია განავალში. 25.6% სისტემური შელწევადობიდან გამომდინარე შეიძლება გამოვიანგარიშოთ, რომ აბსორბირებული ოლმესარტანი გამოიყოფება როგორც თირკმელების (დაახლოებით 40%), ისე ჰეპატობილიარული სისტემის საშუალებითაც (დაახლოებით 60%). გამოყოფილი რადიოაქტიური ნივთიერება იდენტიფიცირებული იყო ოლმესარტანით. სხვა მნიშვნელოვანი მეტაბოლიტი გამოვლენილი არ იყო. ნაწლავში და ღვიძლში ოლმესარტანის რეცირკულაცია მინიმალურია. ვინაიდან ოლმესარტანის დიდი ნაწილი გამოიყოფა ნაღველთან ერთად, მისი გამოყენება ბილიარული ობსტრუქციის მქონე პაციენტებში უკუნაჩვენებია (იხ. პარაგრაფი 4.3).

შიგნით მრავალჯერადი მიღების შემდეგ ოლმესარტანის ნახევარგამოყოფის საბოლოო პერიოდი მერყეობს 10-დან 15 საათამდე. სტაციონარული მდგომარეობა მიიღწევა მიღებიდან 2-5 დღის შემდეგ და 14 დღის განმავლობაში რეგულარული მიღების შემდეგ პრეპარატის შემდგომი კუმულაცია არ აღინიშნებოდა. თირკმლისმიერი კლირენსი შეადგენდა დაახლოებით 0.5-0.7 ლ/სთ და არ იყო დამოკიდებული პრეპარატის დოზაზე.

ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან:

ნაღვლის მჟავების შემაკავშირებელი სამკურნალო საშუალება კოლესეველამი:

40 მგ ოლმესარტანის მედოქსომილის და 3750 მგ კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის ერთდროულად მიღება კვლევაში მონაწილე ჯანმრთელ პირებში იწვევდა ოლმესარტანის C_{max} შემცირებას 28%-ით და მისი AUC შემცირებას 39%-ით. უფრო ნაკლებად გამოხატული ზემოქმედება, C_{max} და AUC დაქვეითება შესაბამისად 4% და 15%-ით აღინიშნა ოლმესარტანის მედოქსომილის დანიშვნისას კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე 4 საათით ადრე. ოლმესარტანის ნახევარგამოყოფის დრო შემცირდა 50-52%-ით მიუხედავად იმისა, დაინიშნა თუ არა ოლმესარტანი მიიღებოდა კოლესეველამის ჰიდროქლორიდთან ერთად, თუ ოლმესარტანი მიიღებოდა კოლესეველამის ჰიდროქლორიდის მიღებამდე 4 საათით ადრე (იხ. პარაგრაფი 4.5).

ამლოდიპინი:

შეწოვა და განაწილება:

თერაპიული დოზების შიგნით მიღების შემდეგ ამლოდიპინი კარგად შეიწოვება, სისხლში მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის დრო შეადგენს მიღებიდან 6-12 საათს. აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა შეადგენს დაახლოებით 64-80%-ს. პრეპარატის განაწილების მოცულობა შეადგენს დაახლოებით 21 ლ/კგ-ს. *in vitro* კვლევებში ნაჩვენებია, რომ მოცირკულირე ამლოდიპინის დაახლოებით 97.5% დაკავშირებულია პლაზმის ცილებთან.

საკვები არ ახდენს გავლენას ამლოდიპინის შეწოვაზე.

ბიოტრანსფორმაცია და გამოყოფა:

პლაზმაში ნახევარგამოყოფის საბოლოო პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 35-50 საათს და პრეპარატის დღე-ღამეში ერთხელ მიღების შესაბამისია.

ამლოდიპინი მნიშვნელოვანი ხარისხით მეტაბოლიზდება ღვიძლში არააქტიური მეტაბოლიტების წარმოქმნით, საწყისი ნივთიერების 10% და მეტაბოლიტების 60% გამოიყოფა შარდთან ერთად.

ჰიდროქლორთიაზიდი:

შეწოვა და განაწილება:

ოლმესარტანის მედოქსომილის და ჰიდროქლორთიაზიდის კომბინაციის შიგნით მიღებისას ჰიდროქლორთიაზიდის მაქსიმალური კონცენტრაციის მიღწევის დროის

საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა პრეპარატის მიღებიდან 1.5-2 საათს. ჰიდროქლორთიაზიდი 68%-ით დაკავშირებულია პლაზმის ცილებთან, ხოლო მისი განაწილების მოჩვენებითი მოცულობა შეადგენს 0.83-1.14 ლ/კგ.

ბიოტრანსფორმაცია და გამოყოფა:

ადამიანის ორგანიზმში ჰიდროქლორთიაზიდი არ მეტაბოლიზდება და თითქმის სრულად გამოიყოფა შარდში უცვლელი მოქმედი ნივთიერების სახით. პერორალური დოზის დაახლოებით 60% გამოიყოფა უცვლელი მოქმედი ნივთიერების სახით 48 საათის განმავლობაში. თირკმლისმიერი კლირენსი შეადგენს დაახლოებით 250-300 მლ/წთ. ჰიდროქლორთიაზიდის ნახევარგამოყოფის საბოლოო პერიოდი შეადგენს 10-15 საათს.

ფარმაკოკინეტიკა პაციენტების ცალკეულ ჯგუფებში

პედიატრიული პროფილის პაციენტები:

ევროპის წამლის სააგენტომ არ მოითხოვა ატენტო® პლუსის კვლევების შედეგები ესენციური ჰიპერტენზიის მქონე პედიატრიული პროფილის ყველა ქვეჯგუფის პაციენტისთვის.

ხანდაზმული პირები (65 წლის და უფროსი ასაკის):

ჰიპერტენზიის მქონე ხანდაზმულ პაციენტებში (65-75 წლის) ოლმესარტანის AUC სტაციონარულ მდგომარეობაში დაახლოებით 35%-ით უფრო მაღალი იყო, ვიდრე უფრო ახალგაზრდა ასაკის პაციენტებში, ხოლო ძალიან ხანდაზმულ (≥ 75 წლის) პაციენტებში დაახლოებით 44%-ით (იხ. პარაგრაფი 4.2).

აღნიშნული, ნაწილობრივ მაინც, შეიძლება აიხსნას თირკმელების ფუნქციის საშუალო ხარისხის სიმძიმის დაქვეითებით პაციენტების ამ ჯგუფში. თუმცა, ხანდაზმული პირებისთვის რეკომენდებულია იგივე დოზირება, რაც დანარჩენი პაციენტებისთვის, მაგრამ ამ შემთხვევაში დოზა სიფრთხილით უნდა გაიზარდოს.

ხანდაზმულ და ახალგაზრდა პირებში ამლოდიპინის მაქსიმალური პლაზმური კონცენტრაციის მიღწევის დრო ერთნაირია. ხანდაზმულ პირებში აღინიშნება ამლოდიპინის კლირენსის შემცირების ტენდენცია, რაც იწვევს AUC მნიშვნელობის გაზრდას და ნახევარგამოყოფის პერიოდის გახანგრძლივებას. გულის შეგუბებითი უკმარისობის მქონე პაციენტებში AUC მნიშვნელობის და ნახევარგამოყოფის პერიოდის გაზრდა, როგორც მოსალოდნელი იყო, აღინიშნა ამ კვლევის ასაკობრივ ჯგუფში (იხ. პარაგრაფი 4.4).

შეზღუდული მონაცემები მიუთითებს, რომ ხანდაზმულ პირებში, როგორც ჯანმრთელებში, ასევე ჰიპერტენზიით დაავადებულებში, ჰიდროქლორთიაზიდის სისტემური კლირენსი უფრო დაბალია, ვიდრე კვლევაში მონაწილე ახალგაზრდა ჯანმრთელ მოხალისეებში.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევა:

თირკმელების ფუნქციის მსუბუქი, საშუალო და მძიმე ხარისხის დარღვევის მქონე პაციენტებში ოლმესარტანის AUC მაჩვენებელი სტაციონარულ მდგომარეობაში გაიზარდა, შესაბამისად 62%, 82% და 179%-ით, საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4). ოლმესარტანის მედოქსომილის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი არ არის პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ ჰემოდიალიზი.

ამლოდიპინი მნიშვნელოვანი ხარისხით მეტაბოლიზდება არააქტიურ მეტაბოლიტებად. ამ ნივთიერების ათი პროცენტი გამოიყოფა შარდთან ერთად უცვლელი სახით. სისხლის პლაზმაში ამლოდიპინის კონცენტრაციის ცვლილებები კორელაციაში არ არის თირკმელების ფუნქციის დარღვევის ხარისხთან. ამ პაციენტებში ამლოდიპინი შეიძლება დაინიშნოს ჩვეულებრივი დოზებით. ამლოდიპინი არ გამოიყოფა დიალიზის საშუალებით.

თირკმელების ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში ჰიდროქლორთიაზიდის ნახევარგამოყოფის პერიოდი გახანგრძლივებულია.

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა:

შიგნით ერთჯერადი მიღების შემდეგ ოლმესარტანის AUC მაჩვენებელი 6%-ით და 65%-ით უფრო მაღალი იყო პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევებით, შესაბამისად, კვლევის საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელ მოხალისეებთან შედარებით. ოლმესარტანის შეუკავშირებელი ფრაქცია მიღებიდან 2 საათის შემდეგ ჯანმრთელ მოხალისეებში, ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი და საშუალო ხარისხის დარღვევების მქონე პაციენტებში შესაბამისად შეადგენდა 0.26%, 0.34% და 0.41%-ს.

მრავალჯერადი მიღებისას ოლმესარტანის AUC საშუალო მაჩვენებელი ღვიძლის ფუნქციის საშუალო ხარისხის სიმძიმის დარღვევების მქონე პაციენტებში იყო დაახლოებით 65%-ით უფრო მაღალი, საკონტროლო ჯგუფის ჯანმრთელ მონაწილეებთან შედარებით. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევების მქონე პაციენტებში და ჯანმრთელ პირებში ოლმესარტანის C_{max} საშუალო მნიშვნელობები იყო მსგავსი. ღვიძლის ფუნქციის მძიმე დარღვევის მქონე პაციენტებში ოლმესარტანის მედოქსომილის ანალიზი ჩატარებული არ არის (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში ამლოდიპინის კლინიკური გამოყენების გამოცდილება ძალიან შეზღუდულია. ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში აღინიშნება ამლოდიპინის კლირენსის შემცირება და მისი ნახევარგამოყოფის პერიოდის გახანგრძლივება, რაც იწვევს AUC მაჩვენებლის გაზრდას დაახლოებით 40-60%-ით (იხ. პარაგრაფები 4.2 და 4.4).

ღვიძლის ფუნქციის დარღვევა არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას ჰიდროქლორთიაზიდის ფარმაკოკინეტიკაზე.

5.3 უსაფრთხოების წინაკლინიკური მონაცემები

ოლმესარტანის მედოქსომილის/ამლოდიპინის/ჰიდროქლორთიაზიდის კომბინაცია

ვირთაგვებზე ჩატარებული მრავალჯერადი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებმა აჩვენა, რომ ოლმესარტანის მედოქსომილის, ამლოდიპინისა და ჰიდროქლორთიაზიდის ერთდროულად შეყვანისას ცალკეული კომპონენტების ცნობილი ტოქსიკური ზემოქმედება არ გაძლიერდა და არ იწვევდა რაიმე სხვა ან სინერგულ ტოქსიკურ ზემოქმედებას.

ატენო® პლუსის რეპროდუქციული სისტემის მიმართ მუტაგენობის, კანცეროგენობის და ტოქსიკურობის რაიმე დამატებითი კვლევა არ ჩატარებულა.

ოლმესარტანის მედოქსომილი

ვირთაგვებსა და ძაღლებზე ჩატარებულ ქრონიკული ტოქსიკურობის კვლევებში ოლმესარტანის მედოქსომილის გამოყენება იწვევდა AT₁ რეცეპტორის ანტაგონისტების და აფი ინჰიბიტორების მსგავს ეფექტებს: შრატში შარდოვანასა (სისხლის შარდოვანას აზოტი) და კრეატინინის კონცენტრაციის მომატება, გულის მასის შემცირება, სისხლის წითელი უჯრედების პარამეტრების შემცირება (ერიტროციტები, ჰემოგლობინი, ჰმატოკრიტი), თირკმელების დაზიანების ჰისტოლოგიური ნიშნები (თირკმლის ეპითელიუმის რეგენერაციის კერები, ბაზალური მემბრანის გამკვრივება, თირკმელების არხების დილატაცია). ეს არასასურველი რეაქციები, რომლებიც გამოწვეულია ოლმესარტანის მედოქსომილის ფარმაკოლოგიური მოქმედებით, ასევე გვხვდებოდა AT₁ რეცეპტორის ანტაგონისტების და აფი ინჰიბიტორების წინაკლინიკურ კვლევებში, და მათი შესუსტება შეიძლება ერთდროულად ნატრიუმის ქლორიდის შიგნით მიღების გზით.

AT₁ რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების მსგავსად, ოლმესარტანის მედოქსომილი ზრდის ქრომოსომების გახლეჩის სიხშირეს უჯრედების კულტურაში *in vitro*, მაგრამ არა *in vivo*. ზოგადად, გენოტოქსიკურობის ყოველმხრივი კვლევის მონაცემები მეტყველებს იმაზე, რომ ოლმესარტანის გენოტოქსიკური მოქმედება კლინიკური გამოყენებისას ნაკლებად სავარაუდოა.

ოლმესარტანის მედოქსომილი არ ახდენდა კანცეროგენულ მოქმედებას ვირთაგვებზე და ტრანსგენურ თაგვებზე.

ვირთაგვების რეპროდუქციული სისტემის მიმართ ტოქსიკურობის კვლევებში ოლმესარტანის მედოქსომილი არ ახდენდა გავლენას ფერტილობაზე, ასევე, ტერატოგენულ მოქმედებაზე. ისევე, როგორც ანგიოტენზინ II რეცეპტორების სხვა ანტაგონისტების შემთხვევაში, შთამომავლობის გადარჩენის მაჩვენებელი იყო დაქვეითებული, ხოლო ძუ ჯიშებში, რომლებიც პრეპარატს იღებდნენ ორსულობის გვიან ეტაპზე და ლაქტაციის პერიოდში, აღინიშნებოდა თირკმლის მეჩხის დილატაცია. ბოცვრებში ფეტოტოქსიკური მოქმედება არ აღინიშნა.

ამლოდიპინი

ტოქსიკურობა რეპროდუქციული სისტემის მიმართ

ვირთაგვებსა და თაგვებში ჩატარებული რეპროდუქციული ფუნქციის კვლევებით გამოვლენილია მშობიარობის დაწყების დაყოვნება, მისი გახანგრძლივება და შთამომავლობის გადარჩენის მაჩვენებლის შემცირება დაახლოებით 50-ჯერ უფრო მაღალი დოზით გამოყენებისას, ვიდრე ადამიანისთვის რეკომენდებული მაქსიმალური დოზა, სხეულის მასის კგ-ზე გაანგარიშებით (მგ/კგ).

ფერტილობის დაქვეითება

არ აღინიშნა ზემოქმედება ვირთაგვების ფერტილობაზე, რომლებიც იღებდნენ ამლოდიპინს (ხვადი 64 დღის განმავლობაში, მუ – შეჯვარებამდე 14 დღით ადრე) დოზით 10 მგ-მდე/კგ/დღე-ღამეში (8-ჯერ* აღემატება ადამიანისთვის რეკომენდებულ მაქსიმალურ დოზას, რომელიც 10 მგ-ის ტოლია მგ/მ²-ზე გადაანგარიშებით). მეორე კვლევის დროს, რომელშიც ხვადი ვირთაგვები იღებდნენ ამლოდიპინის ბესილატს 30 დღის განმავლობაში ადამიანის დოზასთან შესადარებელი დოზით მგ/კგ-ზე გაანგარიშებით, აღინიშნა პლაზმაში ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის და ტესტოსტერონის კონცენტრაციის მაჩვენებლების დაქვეითება, ასევე, სპერმის სისქის შემცირება, მწიფე სპერმატიდების და სერტოლის უჯრედების რაოდენობის შემცირება.

კანცეროგენეზი, მუტაგენეზი

ვირთაგვებსა და თაგვებში ჩატარებული კვლევებით, რომლებიც ამლოდიპინს იღებდნენ ორი წლის განმავლობაში საკვებთან ერთად სადღეღამისო დოზის 0.5, 1.25 და 2.5 მგ/კგ/დღე-ღამეში მისაღწევად გათვლილი კონცენტრაციით, არ არის გამოვლენილი კანცეროგენობის ნიშნები. მაქსიმალური დოზა (თაგვებისთვის შეესაბამება მაქსიმალურ რეკომენდებულ დოზას, რომელიც არის 10 მგ ტოლი მგ/მ²-ზე გადაანგარიშებით, ხოლო თაგვებისთვის – მაქსიმალური რეკომენდებული დოზის ორჯერ* მაღალი დოზა) ახლოს იყო თაგვებისთვის მაქსიმალურ ასატან დოზასთან, და არა ვირთაგვებისთვის.

მუტაგენობის კვლევებმა არ გამოავლინა პრეპარატთან დაკავშირებული ეფექტები არც გენების და არც ქრომოსომების დონეზე.

* პაციენტის სხეულის მასა – 50 კგ.

ჰიდროქლორთიაზიდის

ჰიდროქლორთიაზიდის გამოყენების კვლევებმა, რომლებიც ჩატარდა ზოგიერთ ექსპერიმენტულ მოდელზე, მოგვცა არაერთმნიშვნელოვანი შედეგი გენოტოქსიკურობის და კანცეროგენული მოქმედების თვალსაზრისით.

6. ფარმაცევტული მახასიათებლები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

ტაბლეტის ბირთვი

სიმინდის სახამებელი, პრეჟელატინიზებული

ცელულოზა, მიკროკრისტალური

სილიციუმის დიოქსიდი, კოლოიდური უწყლო
კროსკარმელოზას ნატრიუმის მარილი
მაგნიუმის სტეარატი

აპკიანი გარსი:

პოლივინილის სპირტი

მაკროგოლი 3350

ტალკი

ტიტანის დიოქსიდი (E171)

რკინის ოქსიდი (III) ყვითელი (E172)

რკინის ოქსიდი (III) წითელი (E172) (მხოლოდ პრეპარატის 20/5/12,5, 40/10/12,5, 40/10/25 აპკიანი გარსით დაფარულ ტაბლეტებში)

რკინის ოქსიდი (II, III) შავი (E172) (მხოლოდ პრეპარატის 20/5/12,5 აპკიანი გარსით დაფარულ ტაბლეტებში)

6.2 შეუთავსებლობა

ხელმისაწვდომი არ არის.

6.3 ვარგისობის ვადა

3 წელი.

6.4 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები შენახვისას

მოცემული სამკურნალო საშუალება შენახვის განსაკუთრებულ პირობებს არ საჭიროებს.

6.5 შეფუთვა და შიგთავსი

პოლიამიდის/ალუმინის/პოლივინილქლორიდის/ალუმინის

ლამინირებული

ბლისტერი.

შეფუთვის ზომები: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10x28 და 10x30 აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები ბლისტერებში.

10x1, 50x1 და 500x1 აპკიანი გარსით დაფარული ტაბლეტები ერთეული დოზის პერფორირებულ ბლისტერებში.

30 კუბური სანტიმეტრის მოცულობის მაღალი სიმკვრივის პოლიეთილენის ბოთლები, ბავშვების მიერ გახსნისგან დამცავი მექანიზმით აღჭურვილი პოლიპროპილენის თავსახურით, რომელშიც ამოფენილია ჰერმეტიკული შუასადები და სილიკაგელის საშრობი.

60 კუბური სანტიმეტრის მოცულობის მაღალი სიმკვრივის პოლიეთილენის ბოთლები, ბავშვების მიერ გახსნისგან დამცავი მექანიზმით აღჭურვილი პოლიპროპილენის თავსახურით, რომელშიც ამოფენილია ჰერმეტიკული შუასადები და სილიკაგელის საშრობი.

შეფუთვა აპკიანი გარსით დაფარული 90 ტაბლეტით.

შესაძლოა, ბაზარზე ყველა ზომის შეფუთვა არ იყოს წარმოდგენილი.

6.6 სიფრთხილის განსაკუთრებული ზომები პრეპარატის უტილიზაციისას და მის გამოყენებასთან დაკავშირებული სხვა მითითებები
განსაკუთრებული მოთხოვნები არ არსებობს.

გაცემის რეჟიმი:

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი - II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

7. სავაჭრო ლიცენზიის მფლობელი

მენარინი ინტერნეშნლ ოპერეიშნზ ლუქსემბურგი ს.ა.

დე ლა გარეს გამზირი 1

L-1611 ლუქსემბურგი,

ლუქსემბურგი

8. სავაჭრო ლიცენზიის ნომერი(ნომრები)

9. პირველი რეგისტრაციის/ხელახალი რეგისტრაციის თარიღი

10. ტექსტის რედაქტირების თარიღი

06/2023