ЛП-№(000815)-(РГ-RU) от 03.09.2024
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИКАРДИСПЛЮС, 12,5 мг + 40 мг, таблетки

МИКАРДИСПЛЮС, 12,5 мг + 80 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: гидрохлоротиазид + телмисартан.

МИКАРДИСПЛЮС, 12,5 мг + 40 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 40,000 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (168,640 мг), лактозы моногидрат (112,170 мг) (см. раздел 4.4.).

МИКАРДИСПЛЮС, 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 12,5 мг гидрохлоротиазида и 80,000 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (337,280 мг), лактозы моногидрат (112,170 мг) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

МИКАРДИСПЛЮС, 12,5 мг + 40 мг, таблетки

Продолговатой формы, двояковыпуклые, двухслойные таблетки, один слой розовато-бежевого цвета с возможными мелкими вкраплениями белого цвета, другой слой белого цвета с возможными вкраплениями розовато-бежевого цвета. На белой поверхности таблеток имеется гравировка «H4» и символ компании Берингер Ингельхайм.

МИКАРДИСПЛЮС, 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Продолговатой формы, двояковыпуклые, двухслойные таблетки, один слой розовато-бежевого цвета с возможными мелкими вкраплениями белого цвета, другой слой белого цвета с возможными вкраплениями розовато-бежевого цвета. На белой поверхности таблеток имеется гравировка «H8» и символ компании Берингер Ингельхайм.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия у взрослых пациентов (в случае неэффективности телмисартана или гидрохлоротиазида в монотерапии).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- МИКАРДИСПЛЮС 40/12,5 мг может назначаться пациентам, у которых применение препарата МИКАРДИС в дозе 40 мг или гидрохлоротиазида не приводит к адекватному контролю АД.
- МИКАРДИСПЛЮС 80/12,5 мг может назначаться пациентам, у которых применение препарата МИКАРДИС в дозе 80 мг или препарата МИКАРДИСПЛЮС 40/12,5 мг не приводит к адекватному контролю АД.

У пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии максимальная суточная доза телмисартана 160 мг/сутки. Данная доза была хорошо переносима и эффективна.

Снижение содержания натрия или объема циркулирующей крови должно быть скорректировано до начала лечения препаратом МИКАРДИСПЛЮС. Максимальный антигипертензивный эффект при приеме препарата МИКАРДИСПЛЮС обычно достигается в период от 4 до 8 недель после начала лечения.

При необходимости препарат МИКАРДИСПЛЮС может назначаться в сочетании с другим антигипертензивным препаратом (см. разделы 4.4. и 4.5., в связи с возможным риском усиления гипотензивного эффекта и риска двойной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы).

Если потребуется изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Имеющийся ограниченный опыт применения МИКАРДИСПЛЮС у пациентов с небольшими или умеренно выраженными нарушениями функции почек не требует изменения дозы препарата в этих случаях. У таких пациентов следует контролировать функцию почек (при клиренсе креатинина (КК) менее 30 мл/мин применение препарата МИКАРДИСПЛЮС противопоказано, см. раздел 4.3.). Телмисартан не удаляется из крови путем гемофильтрации или гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) препарат МИКАРДИСПЛЮС должен применяться с осторожностью. Для телмисартана суточная доза не должна превышать 40 мг в день (см.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

раздел 4.3.). Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени (см. раздел 4.4.).

Пациенты старше 65 лет

Режим дозирования не требует изменений.

Дети

Безопасность и эффективность препарата МИКАРДИСПЛЮС у детей и пациентов в возрасте младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат МИКАРДИСПЛЮС необходимо принимать 1 раз в день, независимо от времени приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая жидкостью.

Из-за гигроскопичности таблеток их следует вынимать из запечатанного блистера непосредственно перед приемом.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к гидрохлоротиазиду, телмисартану, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Беременность;
- Период грудного вскармливания;
- Холестаз и обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- Тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- Печеночная кома, печеночная прекома;
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин или креатинин сыворотки крови > 1,8 мг/100 мл), анурия или острый гломерулонефрит;
- Рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия, рефрактерная гипонатриемия;
- Гиповолемия;
- Симптомная гиперурикемия/подагра;
- Одновременная терапия с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела);
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. раздел 4.4.);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 4.4.);

Снижение ОЦК вследствие предшествующей терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты;

Гиперкалиемия;

Состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);

Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;

Гиперхолестеринемия;

Гипертриглицеридемия;

Ишемическая болезнь сердца;

Прогрессирующие заболевания печени (риск развития печеночной комы);

Стеноз аортального и митрального клапана;

Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;

Сахарный диабет;

Первичный альдостеронизм;

Системная красная волчанка;

Аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;

Применение у пациентов негроидной расы;

Опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью (КК более 30 мл/мин) ограничен, но не подтверждает развитие побочных эффектов со стороны почек и коррекции дозы не требуется;

Гипокалиемия;

Гипонатриемия;

Увеличение длительности интервала QT на ЭКГ;

Одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ;

Одновременное применение препаратов лития, лекарственных препаратов, способных вызвать гипокалиемию, сердечных гликозидов;

Гиперпаратиреоз;

Немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел 4.4.);

Пациенты старше 65 лет.

Гидрохлоротиазид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Нарушения функции почек

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

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

Нарушения функции печени

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

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

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

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение концентрации ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

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

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств. Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Кальций

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

Магний

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

Глюкоза

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

Мочевая кислота

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

Липиды

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

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

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

Нарушения со стороны иммунной системы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т. ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции. У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков (см. раздел 4.8.). В случае появления фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Если продолжение приема необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей (УФ-А).

Немеланомный рак кожи

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

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

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

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств. У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

Острый респираторный дистресс-синдром

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), после приема

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

гидрохлоротиазида. Отек легких обычно развивался в течение от нескольких минут до нескольких часов после приема гидрохлоротиазида. В начале симптомы включали одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует прекратить прием МИКАРДИСПЛЮС и назначить соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, т. к. этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

Допинг-контроль

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

Прочее

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

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

Телмисартан

Состояния, способствующие повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (двойная блокада РААС)

У некоторых пациентов, вследствие подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), особенно при одновременном назначении лекарственных средств, действующих на эту систему, нарушается функция почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому подобная терапия, сопровождающаяся подобной двойной блокадой РААС (например, при добавлении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или прямого ингибитора ренина – алискирена к антагонистам рецепторов ангиотензина II) не рекомендуется и должна проводиться строго индивидуально и при регулярном контроле функции почек, в том числе, периодический контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови (см. раздел 4.3.).

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3.).

Трансплантация почки

Опыт применения препарата МИКАРДИСПЛЮС у пациентов, которым недавно была проведена трансплантация почки, отсутствует. Телмисартан не удаляется из крови путем гемофильтрации или гемодиализа.

Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) и/или гипонатриемия

У пациентов со снижением ОЦК (гиповолемией) и/или гипонатриемией вследствие интенсивной диуретической терапии, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты может развиться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Перед началом терапии препаратом МИКАРДИСПЛЮС подобные нарушения водно-электролитного баланса, особенно такие, как снижение ОЦК (гиповолемия) и/или гипонатриемия, должны быть скорректированы.

При приеме гидрохлоротиазида наблюдались отдельные случаи гипонатриемии, сопровождающиеся неврологическими симптомами (тошнота, прогрессирующая дезориентация, апатия).

Другие состояния, связанные со стимуляцией РААС

У пациентов, у которых тонус сосудов и функция почек зависят преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или первичным заболеванием почек, в том числе стенозом почечной артерии), терапия лекарственными препаратами, которые воздействуют на эту систему, например, телмисартаном, была связана с острой артериальной гипотензией, гиперазотемией, олигурией или, в редких случаях, острой почечной недостаточностью.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным альдостеронизмом, как правило, не реагируют на антигипертензивные лекарственные средства, действующие за счет ингибирования ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому применение препарата МИКАРДИСПЛЮС не рекомендуется.

Стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Необходимо соблюдать осторожность при применении телмисартана (также, как и других вазодилататоров) у пациентов с аортальным или митральным стенозом, или при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Гиперкалиемия

Применение лекарственных препаратов, влияющих на РААС, может приводить к развитию гиперкалиемии.

У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, пациентов с сахарным диабетом, пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, повышающие содержание калия, и/или у пациентов с сопутствующими заболеваниями, гиперкалиемия может привести к летальному исходу.

При рассмотрении вопроса об одновременном применении таких препаратов следует оценить соотношение польза/риск.

Основными факторами риска развития гиперкалиемии являются:

- Сахарный диабет, нарушение функции почек, возраст старше 70 лет;
- Одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на РААС и/или вызывающих повышение содержания калия в сыворотке крови. К лекарственным препаратам, которые могут вызвать гиперкалиемию, относятся заменители пищевой соли, содержащие калий, калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа [ЦОГ-2]), гепарин, иммуносупрессивные средства (циклоспорин и такролимус), а также ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол);
- Сопутствующие состояния, такие как дегидратация, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз, нарушение функции почек, внезапное прогрессирование заболевания почек (например, инфекционные заболевания), состояния, сопровождающиеся некрозом тканей (острая ишемия конечностей, рабдомиолиз, обширная травма).

Пациентам с высоким риском развития гиперкалиемии необходимо проводить тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении лекарственных препаратов, влияющих на РААС, повышается риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

Нарушения функции печени

МИКАРДИСПЛЮС не должен применяться у пациентов с холестазом, обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей или тяжелым нарушением функции печени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

(класс С по классификации Чайлд-Пью) (см. раздел 4.3.), поскольку телмисартан, главным образом, выводится с желчью. Предполагается, что у таких пациентов снижен печеночный клиренс телмисартана.

У пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени препарат МИКАРДИСПЛЮС должен применяться с осторожностью, поскольку даже небольшие изменения со стороны водно-электролитного баланса могут способствовать развитию «печеночной» комы. Клинический опыт применения препарат МИКАРДИСПЛЮС у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом и дополнительным сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца (ИБС), в случае применения препаратов, снижающих артериальное давление, таких как антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторы АПФ, может повышаться риск фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти. У пациентов с сахарным диабетом ИБС может протекать бессимптомно и поэтому может быть недиагностированной. У пациентов с сахарным диабетом перед началом применения препарата МИКАРДИСПЛЮС для выявления и лечения ИБС следует проводить соответствующие диагностические исследования, в том числе пробу с физической нагрузкой.

Этнические особенности

Ингибиторы АПФ и АРА II (включая телмисартан) могут оказывать менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы. Возможно, это связано со снижением активности ренина при артериальной гипертензии у таких пациентов по сравнению с представителями других рас.

Нарушения функции печени при назначении телмисартана в большинстве случаев наблюдались у жителей Японии.

Ишемическая болезнь сердца

У пациентов с ишемической болезнью сердца применение любого гипотензивного средства, в случае чрезмерного снижения АД, может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Вспомогательные вещества

Препарат МИКАРДИСПЛЮС содержит лактозы моногидрат и сорбитол. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

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

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

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

- антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC класса (флекаинид);
- антиаритмические лекарственные препараты III класса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат, соталол, дронедарон, амиодарон);
- другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

- нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), бензамиды (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;
- антидепрессанты: трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам);
- антибактериальные средства: фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
- противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

- противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);
- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
- противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);
- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);
- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
- прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол).

В связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия) следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

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

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

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости - его коррекция. На фоне терапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

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

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

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

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

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

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

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

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

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

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

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

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

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

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

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

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

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

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

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

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

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

Циклоспорин

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

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов

Йодсодержащие контрастные вещества

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

Препараты кальция

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

Калийсберегающие диуретики или препараты калия

Применение гидрохлоротиазида приводит к истощению запасов калия. Этот эффект ослабляется телмисартаном. Однако ожидается, что это влияние гидрохлоротиазида на концентрацию калия в сыворотке крови будет усилено другими лекарственными препаратами, применение которых ассоциировано с потерей калия и гипокалиемией (например, другие калийуретические диуретики, слабительные препараты, кортикостероиды, АКТГ, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натриевая соль, салициловая кислота и ее производные).

В том случае если эти лекарственные препараты должны быть назначены совместно с препаратом МИКАРДИСПЛЮС, рекомендуется проводить определение содержания калия в плазме крови.

Препараты, способные вызвать гиперкалиемию

Исходя из опыта применения других лекарственных препаратов, которые подавляют ренин-ангиотензиновую систему, одновременное использование калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, или других лекарственных препаратов, которые могут повышать концентрацию калия в сыворотке

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

(например, гепарин натрия), может приводить к повышению концентрации калия в сыворотке крови.

В том случае, если эти лекарственные препараты должны быть назначены совместно с препаратом МИКАРДИСПЛЮС, рекомендуется проводить определение содержания калия в плазме крови.

В тех случаях, когда препарат МИКАРДИСПЛЮС назначают совместно с лекарственными препаратами, на которые оказывает влияние нарушение содержания калия в сыворотке крови, например, дигиталисный гликозид, антиаритмические препараты и лекарственные препараты, которые, как известно, вызывают развитие желудочковой тахикардии по типу «пируэт», рекомендуется проводить определение содержания калия в сыворотке крови.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

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

Телмисартан

Совместное применение телмисартана не приводило к клинически значимому взаимодействию с дигоксином, варфарином, гидрохлоротиазидом, глибенкламидом, ибупрофеном, парацетамолом, симвастатином и амлодипином. Наблюдалось 20 % повышение средней остаточной концентрации дигоксина в плазме крови (39 % в одном случае). Следует рассмотреть возможность мониторинга концентрации дигоксина в плазме крови.

Препараты лития

Отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в крови, сопровождающееся токсическими явлениями, при приеме ингибиторов АПФ. В редких случаях подобные изменения зарегистрированы при назначении антагонистов рецептора ангиотензина II, в частности, телмисартана. Кроме того, почечный клиренс лития снижается тиазидными диуретиками, поэтому риск токсичности лития может возрастать при применении препарата МИКАРДИСПЛЮС. Препараты лития и препарат МИКАРДИСПЛЮС следует назначать только под наблюдением врача. При одновременном назначении рекомендуется проводить определение содержания лития в сыворотке крови.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, связаны с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

возможностью развития острой почечной недостаточности у пациентов с обезвоживанием.

Вещества, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, такие как телмисартан, могут оказывать синергическое действие. Пациенты, получающие НПВП и препарат МИКАРДИСПЛЮС, должны быть адекватно гидратированы, при этом у них следует контролировать функцию почек в начале комбинированной терапии.

Сообщалось о снижении эффекта антигипертензивных препаратов, таких как телмисартан, за счет ингибирования вазодилатирующих простагландинов при одновременном применении с НПВП.

Совместное применение НПВП может снизить выраженность мочегонного, натрийуретического и антигипертензивного эффектов тиазидных диуретиков у некоторых пациентов.

Другие антигипертензивные средства

Телмисартан может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных средств.

Рамиприл

В одном исследовании совместное применение телмисартана и рамиприла привело к увеличению значений AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна.

«Петлевые» и тиазидные диуретики

Предшествующая терапия диуретиками в высоких дозах, в том числе фуросемидом («петлевым» диуретиком) и гидрохлоротиазидом (тиазидным диуретиком), может привести к снижению ОЦК и увеличению риска развития артериальной гипотензии в начале терапии телмисартаном.

Другие взаимодействия

Гипергликемический эффект бета-блокаторов и диазоксида может быть усилен тиазидными диуретиками. Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность тиазидных диуретиков, подавляя моторику желудочно-кишечного тракта и снижая скорость опорожнения желудка.

Тиазидные диуретики могут увеличивать риск развития побочных эффектов, вызванных амантадином. Тиазидные диуретики могут снизить почечную экскрецию цитотоксических препаратов (например, циклофосфамид, метотрексат) и потенцировать их миелосупрессивные эффекты.

Кортикостероиды (системное применение)

Возможно снижение гипотензивного действия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата МИКАРДИСПЛЮС противопоказано во время беременности.

Беременность

Гидрохлоротиазид

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

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

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

Телмисартан

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во время первого триместра беременности не рекомендуется, эти препараты не следует назначать во время беременности. При диагностировании беременности прием препарата следует немедленно прекратить. При необходимости должна назначаться альтернативная терапия (другие классы гипотензивных препаратов, разрешенных к применению во время беременности).

Пациенткам, планирующим беременность, следует назначить альтернативную терапию с доказанным профилем безопасности применения у беременных. Если лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II происходило во время второго триместра беременности, рекомендуется проверка ультразвуковым методом функции почек и состояния костей черепа у плода.

В доклинических исследованиях телмисартана тератогенный эффект не отмечен, но установлена фетотоксичность.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности противопоказано.

Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа), а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Новорожденные, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны тщательно наблюдаться в отношении артериальной гипотензии.

Лактация

Терапия препаратом МИКАРДИСПЛЮС противопоказана в период грудного вскармливания.

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

Фертильность

В исследованиях на животных влияния телмисартана и гидрохлоротиазида на фертильность не наблюдалось. Исследования влияния телмисартана и гидрохлоротиазида или их комбинаций на фертильность человека не проводились.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных клинических исследований влияния препарата на способность управлять транспортом и выполнять другие виды деятельности, требующие концентрации внимания и быстроты психомоторных функций, не проводилось. Однако на фоне применения препарата возможно развитие нежелательных реакций (головокружение, обморок, нарушение зрения и т. д.) (см. раздел 4.8.), при которых необходимо воздержаться от управления транспортом и выполнения других потенциально опасных видов деятельности. Если у пациентов наблюдаются подобные нежелательные реакции, им следует избегать потенциально опасных работ, таких как вождение автомобиля или работа с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общая частота возникновения нежелательных реакций (НР) при применении препарата МИКАРДИСПЛЮС была сопоставима с таковой при применении телмисартана в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

качестве монотерапии в рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 1471 пациента, получавших телмисартан плюс гидрохлоротиазид (835) или только телмисартан (636). Зависимость развития нежелательной реакции от дозы препарата не установлена, не было отмечено взаимосвязи с полом, возрастом или расовой принадлежностью пациентов.

Табличное резюме нежелательных реакций

НР, представленные ниже в табличном резюме нежелательных реакций, классифицировались по органам и системам и в соответствии с терминологией MedDRA. Перечисленные НР отмечались при монотерапии гидрохлоротиазидом и телмисартаном, а также во время клинических исследований препарата МИКАРДИСПЛЮС и постмаркетинговых наблюдений.

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (частота не может быть оценена по доступным данным).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	МИКАРДИС ПЛЮС	Телмисартан	Гидрохлоротиазид
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции верхних дыхательных путей	-	Нечасто	-
	Инфекции мочевыводящих путей	-	Нечасто	-
	Цистит	-	Нечасто	-
	Бронхит	Редко	-	-
	Фарингит	Редко	-	-
	Синусит	Редко	-	-
	Сепсис, включая случаи с летальным исходом	-	Редко	-
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Базальноклеточная карцинома	-	-	Неизвестно
	Плоскоклеточная карцинома кожи	-	-	Неизвестно
	Плоскоклеточная карцинома губы	-	-	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и	Анемия	-	Нечасто	-
	Тромбоцитопения	-	Редко	Редко

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

лимфатической системы	Тромбоцитопеническая пурпура	-	-	Редко
	Эозинофилия	-	Редко	-
	Апластическая анемия	-	-	Неизвестно
	Гемолитическая анемия	-	-	Очень редко
	Синдром костномозговой недостаточности	-	-	Очень редко
	Лейкопения	-	-	Очень редко
	Агранулоцитоз	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактические реакции	-	Редко	-
	Гиперчувствительность	-	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемия	Нечасто	-	Очень часто
	Гиперкалиемия	-	Нечасто	-
	Гипонатриемия	Редко	Редко	Часто
	Гиперурикемия	Редко	-	Часто
	Гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)	-	Редко	-
	Снижение аппетита	-	-	Часто
	Гипергликемия	-	-	Редко
	Гипомагниемия	-	-	Часто
	Гиперкальциемия	-	-	Редко
	Алкалоз гипохлоремический	-	-	Очень редко
	Гиперлипидемия	-	-	Очень часто
	Сахарный диабет с недостаточным контролем	-	-	Редко
Нарушения психики	Тревога	Нечасто	Редко	-
	Депрессия	Редко	Нечасто	Редко
	Бессонница	Редко	Нечасто	-
	Головокружение	Часто	-	Редко
	Синкопе (обморок)	Нечасто	Нечасто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Нарушения со стороны нервной системы	Парестезия	Нечасто	-	Редко
	Нарушения сна	Редко	-	Редко
	Головная боль	-	-	Редко
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения	Редко	Редко	Редко
	Размытое зрение	Редко	-	-
	Острая закрытоугольная глаукома	-	-	Неизвестно
	Хориоидальный выпот	-	-	Неизвестно
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Вертиго	Нечасто	Нечасто	-
Нарушения со стороны сердца	Аритмия	Нечасто	-	Редко
	Тахикардия	Нечасто	Редко	-
	Брадикардия	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия	Нечасто	Нечасто	-
	Ортостатическая гипотензия	Нечасто	Нечасто	Часто
	Некротизирующий васкулит	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Нечасто	Нечасто	-
	Респираторный дистресс	Редко	-	Очень редко
	Пневмонит	Редко	-	Очень редко
	Отек легких	Редко	-	Очень редко
	Острый респираторный дистресс-синдром	-	-	Очень редко
	Интерстициальное заболевание легких	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея	Нечасто	Нечасто	Часто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко	-
	Метеоризм	Нечасто	Нечасто	-
	Боль в животе	Редко	Нечасто	-
	Запор	Редко	-	Редко
	Диспепсия	Редко	Нечасто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

	Рвота	Редко	Нечасто	Часто
	Гастрит	Редко	-	-
	Дискомфорт в животе	-	Редко	Редко
	Панкреатит	-	-	Очень редко
	Тошнота	-	-	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени/ нарушение со стороны печени*	Редко	Редко	-
	Желтуха	-	-	Редко
	Холестаз	-	-	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)	Редко	Редко	-
	Эритема	Редко	Редко	-
	Зуд	Редко	Нечасто	-
	Сыпь	Редко	Нечасто	Часто
	Гипергидроз	Редко	Нечасто	-
	Крапивница	Редко	Редко	Часто
	Экзема	-	Редко	-
	Лекарственное высыпание	-	Редко	-
	Токсические высыпания на коже	-	Редко	-
	Реакция фоточувствительности	-	-	Редко
	Токсический эпидермальный некролиз	-	-	Очень редко
	Волчаночноподобный синдром	-	-	Очень редко
	Кожная красная волчанка	-	-	Очень редко
	Эритема многоформная	-	-	Неизвестно
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и	Боль в спине	Нечасто	Нечасто	-
	Спазмы мышц (судороги в ногах)	Нечасто	Нечасто	
	Миалгия	Нечасто	Нечасто	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

соединительной ткани	Артралгия	Редко	Редко	-
	Боль в нижних конечностях	Редко	Редко	-
	Боль в сухожилиях (тендинитоподобные симптомы)	-	Редко	-
	Системная красная волчанка**	Редко	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек (включая острое поражение почек)	-	Нечасто	Неизвестно (нарушение функции почек) Нечасто (острое поражение почек)
	Глюкозурия	-	-	Редко
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	Часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Боль в грудной клетке	Нечасто	Нечасто	-
	Астения (слабость)	-	Нечасто	Неизвестно
	Гриппоподобное заболевание	Редко	Редко	-
	Боль	Редко	-	-
	Пирексия	-	-	Неизвестно
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	Нечасто	Редко	-
	Повышение концентрации креатинина в крови	Редко	Нечасто	-
	Повышение активности «печеночных» ферментов	Редко	Редко	-
	Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Редко	Редко	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

	Снижение гемоглобина в крови	Редко	Редко	-

* Большинство случаев нарушения функции печени/ нарушения со стороны печени, полученных в результате постмаркетинговых наблюдений телмисартана, возникало у пациентов в Японии, у которых более высокий риск возникновения данных побочных реакций.

** На основе постмаркетинговых наблюдений.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: http://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке ограничены. Возможные симптомы передозировки складываются из симптомов со стороны отдельных компонентов препарата.

Симптомы

Гидрохлоротиазид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазида являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазида может проявляться следующими симптомами:

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

Телмисартан

Выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия.

Лечение

Гидрохлоротиазид

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить объем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электролитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации. Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Телмисартан

Специфического лечения нет. Необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Показана симптоматическая и поддерживающая терапия, в зависимости от времени, прошедшего с момента применения препарата и от степени выраженности симптомов. Необходим регулярный контроль содержания электролитов и креатинина в сыворотке крови. В случае развития гипотензии, пациента следует уложить на спину и быстро провести замещение электролитов и ОЦК. Телмисартан не удаляется из крови путем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

гемофильтрации или гемодиализа. Степень выведения гидрохлоротиазида при гемодиализе не установлена.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с другими средствами; антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с диуретиками.

Код АТХ: C09DA07.

Механизм действия

МИКАРДИСПЛЮС представляет собой комбинацию телмисартана (ангиотензина II рецепторов антагонист) и гидрохлоротиазида – тиазидного диуретика. Одновременное применение этих компонентов приводит к более выраженному антигипертензивному действию, чем применение каждого из них в отдельности.

Прием препарата МИКАРДИСПЛЮС один раз в день приводит к существенному постепенному снижению артериального давления (АД).

Гидрохлоротиазид

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

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

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

В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Телмисартан

Телмисартан – специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (подтип AT_1), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу AT_1 рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не проявляя свойств агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан связывается только с подтипом AT_1 рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к AT_2 рецептору и другим, менее изученным рецепторам ангиотензина. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином II, концентрация которого увеличивается при назначении телмисартана, не изучены. Телмисартан снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II) (фермент, который также разрушает брадикинин). Поэтому усиление вызываемых брадикинином побочных эффектов не ожидается.

У здоровых людей телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Подавляющий эффект продолжается более 24 часов и сохраняется вплоть до 48 часов.

Фармакодинамические эффекты

Гидрохлоротиазид

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

Фармакодинамика в особых группах пациентов:

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин и/или содержание креатинина в сыворотке крови выше 1,8 мг/100 мл) гидрохлоротиазид практически не оказывает эффекта.

У пациентов с почечным и АДГ-чувствительным несахарным диабетом гидрохлоротиазид оказывает антидиуретическое действие.

Телмисартан

После приема первой дозы телмисартана его антигипертензивное действие постепенно проявляется в течение 3 часов. Максимальное снижение артериального давления обычно достигается через 4 недели после начала лечения и поддерживается при длительной терапии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Антигипертензивный эффект сохраняется постоянно в течение 24 часов после приема препарата, включая последние 4 часа перед приемом следующей дозы (о чем свидетельствуют результаты амбулаторного измерения артериального давления). Это подтверждается величиной соотношения остаточного и пикового снижения артериального давления после приема 40 и 80 мг телмисартана, составляющей более 80 % в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

Существует очевидная тенденция зависимости времени до восстановления исходного систолического артериального давления (САД) от дозы. В этом отношении данные, касающиеся диастолического артериального давления (ДАД), отличаются.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает как систолическое, так и диастолическое артериальное давление, не влияя на частоту сердечных сокращений. Антигипертензивная эффективность телмисартана в рамках клинических исследований сравнивалась с эффективностью таких антигипертензивных препаратов, как амлодипин, атенолол, эналаприл, гидрохлоротиазид, лозартан, лизиноприл, рамиприл и валсартан.

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному без развития синдрома «отмены».

В клинических исследованиях было показано, что лечение телмисартаном связано со статистически значимым снижением массы левого желудочка и индекса массы левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

В клинических исследованиях (включающих такие препараты, как лозартан, рамиприл и валсартан) было показано, что лечение телмисартаном связано со статистически значимым снижением протеинурии (включая микроальбуминурию и макроальбуминурию) у пациентов с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией.

Частота развития сухого кашля была статистически значимо ниже у пациентов, получавших телмисартан, чем у тех, кто получал ингибиторы АПФ в клинических исследованиях, непосредственно сравнивающих две группы антигипертензивных препаратов.

Клиническая эффективность и безопасность

В исследовании с телмисартаном проводилась оценка случаев сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности. Было доказано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с ишемической болезнью сердца, инсультом, заболеваниями периферических артерий или сахарным диабетом с сопутствующими поражениями

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

органов-мишеней, такими как ретинопатия, гипертрофия левого желудочка, макро- или микроальбуминурия в анамнезе) в возрасте старше 55 лет.

5.2. Фармакокинетические свойства

Совместное применение телмисартана и гидрохлоротиазида не оказывает влияния на фармакокинетику каждого из компонентов препарата.

Абсорбция

Гидрохлоротиазид

После приема внутрь препарата МИКАРДИСПЛЮС максимальные концентрации гидрохлоротиазида достигаются примерно через 1,0 – 3,0 часа. Исходя из кумулятивной почечной экскреции гидрохлоротиазида, абсолютная биодоступность составляла около 60%.

Телмисартан

При приеме внутрь максимальные концентрации телмисартана достигаются через 0,5–1,5 часа. Абсолютная биодоступность при приеме в дозах 40 мг и 160 мг составляла 42 % и 58 %, соответственно. При приеме одновременно с пищей снижение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) колеблется от 6 % (при дозе 40 мг) до 19 % (при дозе 160 мг). Через 3 часа после приема внутрь концентрация в плазме крови становится аналогичной концентрации при приеме телмисартана натощак. Ожидается, что небольшое снижение AUC не приведет к снижению терапевтической эффективности.

Распределение

Гидрохлоротиазид

Связь с белками плазмы крови составляет 64 %, а его кажущийся объем распределения составляет 0,8 ± 0,3 л/кг.

Телмисартан

Телмисартан в значительной степени связан с белками плазмы крови (> 99,5 %), главным образом с альбумином и альфа1-кислым гликопротеином. Кажущийся объем распределения телмисартана составляет приблизительно 500 л, что указывает на дополнительное связывание препарата в тканях.

Биотрансформация

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется и почти полностью выводится с мочой в неизмененном виде.

Телмисартан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Телмисартан метаболизируется путем конъюгации с образованием фармакологически неактивного ацилглюкуронида. Глюкуронид исходного соединения является единственным метаболитом, который был идентифицирован у человека.

При однократном приеме ^{14}C-меченого телмисартана на долю глюкуронида приходится приблизительно 11 % измеренной радиоактивности в плазме крови. Изоферменты системы цитохрома P450 не участвуют в метаболизме телмисартана.

Элиминация

Гидрохлоротиазид

Примерно 60 % принятой внутрь дозы выводится в неизмененном виде в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет около 250–300 мл/мин. Терминальный период полувыведения гидрохлоротиазида составляет 10–15 часов.

Телмисартан

После внутривенного введения или приема внутрь ^{14}C-меченого телмисартана большая часть вводимой дозы (> 97 %) выводилась с калом посредством экскреции с желчью. В моче было обнаружено только небольшое количество вещества.

Общий плазменный клиренс телмисартана (CL_{tot}) имеет высокое значение (приблизительно 900 мл/мин по сравнению с печеночным кровотоком – около 1500 мл/мин). Терминальный период полувыведения составлял > 20 часов.

Линейность

Телмисартан

Фармакокинетика телмисартана при приеме внутрь не является линейной в диапазоне доз от 20 до 160 мг с более чем пропорциональным повышением концентрации лекарственного препарата в плазме крови (C_{max} и AUC) по мере увеличения дозы. Телмисартан не накапливается в значительной степени в плазме крови при повторном применении.

Особые группы пациентов

Гидрохлоротиазид

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек скорость выведения гидрохлоротиазида снижена. В типовом исследовании у пациентов со средним клиренсом креатинина 90 мл/мин период полувыведения гидрохлоротиазида был увеличен. У пациентов с удалённой или отсутствующей почкой период полувыведения составлял около 34 часов.

Пол

Наблюдалась тенденция к более высокой концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови у женщин, чем у мужчин. Эти различия не считаются клинически значимыми.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Телмисартан

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на диализе, наблюдались более низкие концентрации телмисартана в плазме крови. У таких пациентов телмисартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови и не может быть выведен с помощью диализа. У пациентов с почечной недостаточностью период полувыведения телмисартана не изменяется.

Нарушение функции печени

Исследования фармакокинетики, проводившиеся у пациентов с нарушениями функции печени, показали, что абсолютная биодоступность телмисартана увеличивается почти до 100%. T½ у пациентов с нарушениями функции печени не изменяется.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика телмисартана не различается у пациентов молодого и пожилого возрастов.

Пол

Наблюдались гендерные различия в концентрациях телмисартана в плазме крови, при этом показатели C_{max} и AUC были выше у женщин по сравнению с мужчинами примерно в 3 и 2 раза соответственно, но без значимого влияния на эффективность.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях безопасности, проведенных при совместном применении телмисартана и гидрохлоротиазида у нормотензивных крыс и собак, применение доз, вызывающих терапевтическое действие, сопоставимое с таковым в клиническом диапазоне, не приводило к выявлению дополнительных сведений по безопасности, которые ранее не наблюдались при введении действующих веществ по отдельности. Наблюдаемые результаты токсикологических исследований, по-видимому, не являются значимыми в отношении терапевтического применения препарата МИКАРДИСПЛЮС у человека.

Полученные результаты токсикологических исследований были известны по проведенным ранее доклиническим исследованиям ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II: снижение параметров красных кровяных клеток (эритроциты, гемоглобина, гематокрит), изменения почечной гемодинамики (повышение азота мочевины крови и креатинина), повышение активности ренина плазмы, гипертрофия/гиперплазия юкстагломерулярных клеток и повреждение слизистой оболочки желудка. Поражения желудка могли быть предотвращены/купированы с помощью перорального введения физиологического

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

раствора, а также группового содержания животных. У собак наблюдались расширение и атрофия почечных канальцев. Считается, что эти результаты обусловлены фармакологической активностью телмисартана.

Явных признаков тератогенного эффекта не наблюдалось, однако при токсических уровнях доз телмисартана наблюдалось влияние на постнатальное развитие потомства, такое как снижение массы тела и задержка открытия глаз.

Телмисартан не проявлял признаков мутагенности и соответствующей кластогенной активности в исследованиях *in vitro*, а также не проявлял признаков канцерогенности у крыс и мышей. Исследования с использованием гидрохлоротиазида показали неоднозначные доказательства генотоксического или канцерогенного эффекта в некоторых экспериментальных моделях. Однако результаты обширных клинических исследований применения гидрохлоротиазида не показали связи между его применением и увеличением числа новообразований.

О возможном фетотоксическом действии комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида см. раздел 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Слой телмисартана:

Натрия гидроксид

Повидон К 25 (поливидон)

Меглумин

Сорбитол

Магния стеарат

Слой гидрохлоротиазида:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал кукурузный

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Натрия карбоксиметилкрахмал

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 таблеток в блистер из полиамид/алюминий/ПВХ.

По 4 блистера в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7 727 250 00 77

Факс: +7 727 244 51 77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

Торговое наименование препарата в государствах-членах

Российская Федерация – МИКАРДИСПЛЮС

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.08.2024 № 18276
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000815)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 23.05.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата МИКАРДИСПЛЮС доступна на официальном сайте информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.