

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Телмиста-амло Н, 5 мг + 12,5 мг + 40 мг, таблетки

Телмиста-амло Н, 5 мг + 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Телмиста-амло Н, 10 мг + 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Телмиста-амло Н, 10 мг + 25 мг + 80 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + гидрохлоротиазид + телмисартан.

Телмиста-амло Н, 5 мг+ 12,5 мг + 40 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,94 мг амлодипина (в виде безилата) (эквивалентно 5 мг амлодипина), 12,5 мг гидрохлоротиазида и 40 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Телмиста-амло Н, 5 мг+ 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,94 мг амлодипина (в виде безилата) (эквивалентно 5 мг амлодипина), 12,5 мг гидрохлоротиазида и 80 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Телмиста-амло Н, 10 мг+ 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 13,87 мг амлодипина (в виде безилата) (эквиваленты 10 мг амлодипина), 12,5 мг гидрохлоротиазида и 80 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Телмиста-амло Н, 10 мг+ 25 мг + 80 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 13,87 мг амлодипина (в виде безилата) (эквивалентно 10 мг амлодипина), 25 мг гидрохлоротиазида и 80 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Телмиста-амло Н, 5 мг+ 12,5 мг + 40 мг, таблетки

Круглые двояковыпуклые двухслойные таблетки. Один слой белого или почти белого цвета с маркировкой L1. Другой слой коричневатого-желтого цвета с вкраплениями.

Телмиста-амло Н, 5 мг+ 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые двухслойные таблетки. Один слой белого или почти белого цвета с маркировкой L2. Другой слой розового цвета с вкраплениями.

Телмиста-амло Н, 10 мг+ 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые двухслойные таблетки. Один слой белого или почти белого цвета с маркировкой L3. Другой слой оранжевого цвета с вкраплениями.

Телмиста-амло Н, 10 мг+ 25 мг + 80 мг, таблетки

Овальные двояковыпуклые двухслойные таблетки. Один слой белого или почти белого цвета с маркировкой L4. Другой слой коричневатого-желтого цвета с вкраплениями.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Телмиста-амло Н показан к применению для лечения артериальной гипертензии у взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше, артериальное давление (АД) которых адекватно контролируется одновременным применением телмисартана, амлодипина и гидрохлоротиазида в виде отдельных таблеток.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендованная суточная доза составляет 1 таблетку указанной дозировки.

Комбинированный препарат с фиксированными дозами не подходит для начальной терапии.

При переходе на лечение препаратом Телмиста-амло Н необходимо достичь адекватного контроля состояния пациента при одновременном приеме постоянных доз монопрепаратов.

Доза препарата Телмиста-амло Н должна определяться дозами монопрепаратов, входящих в состав фиксированной комбинации на момент перехода.

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендовано периодически контролировать функцию почек (см. раздел 4.4.). У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс

креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) применение препарата Телмиста-амло Н противопоказано (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени доза препарата Телмиста-амло Н не должна превышать 5 мг + 12,5 мг + 40 мг один раз в сутки. Препарат Телмиста-амло Н противопоказан для применения у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. Тиазидные диуретики следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени (см. раздел 4.4.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность комбинации амлодипин + гидрохлоротиазид + телмисартан у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, независимо от приема пищи и запивать достаточным количеством жидкости. Препарат желательно принимать регулярно в одно и то же время суток.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, гидрохлоротиазиду, другим производным сульфонида, телмисартану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность (см. раздел 4.6.).
- Период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- 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 < 30 мл/мин или креатинин сыворотки крови $> 1,8$ мг/100 мл), анурия или острый гломерулонефрит.
- Рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия, рефрактерная гипонатриемия.
- Гиповолемия.
- Симптоматическая гиперурикемия/подагра.
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми

нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5. и 5.1.).

- Одновременное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.
- Тяжелая артериальная гипотензия.
- Шок (в том числе кардиогенный).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда.
- Обструкция выходящего тракта левого желудочка (в том числе высокая степень аортального стеноза).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Амлодипин

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может удлиняться период полувыведения (T_{1/2}) амлодипина и снижаться его клиренс. Изменение доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Несмотря на отсутствие у блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить постепенно уменьшая дозу.

На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III и IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Гидрохлоротиазид

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 КК. 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 гидрохлортиазид 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 гидрохлортиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) (гиповолемия) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость слизистой оболочки полости рта, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлортиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует контролировать клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса и регулярно контролировать содержание электролитов в плазме крови.

Натрий

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

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

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (содержание калия в плазме крови – 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 электрокардиограмме (ЭКГ), пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца (ИБС), ХСН. 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 калия в плазме 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 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.

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

Магний

Установлено, что тиазидные диуретики увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипوماгнемии. Клиническое значение гипوماгнемии 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 сульфонида, может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к хориоидальному 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 сульфонидамы или пенициллин в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики 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 (УФ)-лучей.

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 (ОРДС)

После приема гидрохлоротиазида были зарегистрированы очень редкие случаи тяжелой острой респираторной токсичности, включая ОРДС. Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале заболевания симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Телмистамло Н и провести соответствующее лечение. Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, у которых ранее наблюдался ОРДС после приема гидрохлоротиазида или

другого тиазидного диуретика.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как 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 (РААС) (двойная блокада РААС)

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

Одновременное применение АРА II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов. Одновременное применение АРА II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов (см. раздел 4.3.).

Трансплантация почки

Опыт применения комбинации гидрохлоротиазид + телмисартан у пациентов, которым недавно была проведена трансплантация почки, отсутствует. Телмисартан не удаляется из

крови путем гемофильтрации или гемодиализа.

Снижение ОЦК и/или гипонатриемия

У пациентов со снижением ОЦК (гиповолемия) и/или гипонатриемией вследствие интенсивной диуретической терапии, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Перед началом терапии препаратом Телмиста-амло Н 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 РААС (например, пациенты с тяжелой ХСН 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, ОПН.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не реагируют на антигипертензивные лекарственные средства, действующие за счет ингибирования РААС. Поэтому применение препарата Телмиста-амло Н не рекомендуется.

Стеноз аортального или митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)

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

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 в плазме крови, 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, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)), гепарин, иммуносупрессивные средства (циклоспорин и такролимус), а также ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм);
- 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

Препарат Телмиста-амло Н не должен применяться у пациентов с холестазом, обструктивными заболеваниями желчевыводящих путей или тяжелым нарушением функции печени (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 Телмиста-амло Н должен применяться с осторожностью, поскольку даже небольшие изменения со стороны водно-электролитного баланса могут способствовать

развитию «печеночной» комы. Клинический опыт применения комбинации гидрохлоротиазид + телмисартан 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 ИБС, в случае применения препаратов, снижающих АД, таких как 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 Телмиста-амло Н 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 (ИБС)

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

Вспомогательные вещества

Лактозы моногидрат

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, т. е., по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Амлодипин

Амлодипин может безопасно применяться для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при одновременном применении с НПВП, в том числе и с индометацином.

Возможно усиление антиангинального и антигипертензивного действия БМКК при одновременном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, ингибиторами АПФ, бета-адреноблокаторами и нитратами, а также усиление их антигипертензивного действия при одновременном применении с альфа₁-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

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

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивают плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление антигипертензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция: могут уменьшить эффект БМКК.

При одновременном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют), возможно, усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота,

диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и *циклоспорина* у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспирином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40 %. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина. Не оказывает влияния на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс. Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина* (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина*, *фенитоина*, *варфарина* и *индометацина*.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление антигипертензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57 %. Одновременное применение амлодипина и эритромицина у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пациентов пожилого возраста.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих

одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения АД. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать АД при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Гидрохлоротиазид

Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов

Препараты лития

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению содержания лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать содержание 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, дронедазон, 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, цiproфлоксацин), макролиды (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;
 - противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
 - противомаларийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
 - противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);
 - антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);
 - противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяк триоксид, оксалиплатин, такролимус);
 - противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);
 - средства, влияющие на моторику ЖКТ (цизаприд);
 - антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);
 - прочие лекарственные средства (анагредид, 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 гидрохлортиазидом 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 плазме крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (адренкортикотропный гормон (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 гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипوماгниемиа, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать содержание 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).

НПВП, включая селективные ЦОГ-2 и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (> 3 г сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития ОПН вследствие снижения СКФ. 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).

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, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличивать 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 реакций (НР).

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики ЖКТ 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

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 ОПН, 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 плазме 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 содержание 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 одновременно с препаратом Телмиста-амло Н, рекомендуется проводить определение содержания калия в плазме крови.

Препараты, способные вызвать гиперкалиемию

Исходя из опыта применения других лекарственных препаратов, которые подавляют РААС, одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, или других лекарственных препаратов, которые могут повышать содержание калия в сыворотке крови (например, гепарин натрия), может вызывать гиперкалиемию.

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

В тех случаях, когда препарат Телмиста-амло Н назначают одновременно с лекарственными препаратами, на которые оказывают влияние нарушение содержания калия в сыворотке крови (например, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты и лекарственные препараты, которые 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 колестиопола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в ЖКТ на 85 % и 43 % соответственно.

Телмисартан

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

Препараты лития

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

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту (в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные ННВП, связаны с возможностью развития ОПН у пациентов с обезвоживанием.

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

Сообщалось о снижении эффекта гипотензивных 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 гипотензивные средства

Телмисартан может усиливать антигипертензивный эффект других гипотензивных средств.

Рамиприл

В одном исследовании одновременное применение телмисартана и рамиприла привело к увеличению значений AUC_{0-24} и максимальной концентрации (C_{max}) рамиприла и рамиприлата в плазме крови в 2,5 раза. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна.

«Петлевые» и тиазидные диуретики

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

Другие взаимодействия

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

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

Кортикостероиды (системное применение)

Возможно снижение антигипертензивного действия.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата Телмиста-амло Н противопоказано во время беременности.

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности у человека не установлена. Поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного.

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 (отеки, артериальная гипертензия или преэклампсия), так как он увеличивает риск снижения ОЦК и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

Телмисартан

Применение АРА 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 пациентка получала терапию АРА II во время второго триместра беременности, рекомендовано ультразвуковое исследование функции почек и состояния костей черепа у плода.

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

Применение АРА II во время второго и третьего триместров беременности противопоказано.

Известно, что воздействие АРА 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 АРА II, должны тщательно наблюдаться в

отношении артериальной гипотензии.

Лактация

Применение препарата Телмиста-амло Н противопоказано в период грудного вскармливания.

Амлодипин

Безопасность применения препарата амлодипина в период грудного вскармливания не установлена, поэтому применение в период грудного вскармливания возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного.

Опыт применения показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма крови для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые страдали артериальной гипертензией, обусловленной беременностью и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко, составляет 4,17 мкг/кг.

Гидрохлоротиазид

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.

Телмисартан

Ввиду отсутствия информации о применении телмисартана в период грудного вскармливания применение телмисартана не рекомендуется; предпочтение следует отдавать альтернативным вариантам лечения с установленным профилем безопасности во время грудного вскармливания, особенно при вскармливании новорожденного, в т. ч. недоношенного ребенка.

Фертильность

Амлодипин

Не было выявлено влияния амлодипина на фертильность при исследовании на крысах.

Гидрохлоротиазид и телмисартан

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

Препарат Телмиста-амло Н может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. При применении препарата Телмиста-амло Н возможны головокружение, обморок, нарушение зрения и сонливость. При наличии у пациентов, принимающих препарат Телмиста-амло Н, головокружения, головной боли, утомляемости или тошноты, способность быстро реагировать может нарушаться.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенные НР при применении амлодипина включают сонливость, головокружение, головная боль, ощущение сердцебиения, приливы крови, боль в животе, тошнота, отечность в области лодыжки/голеностопного сустава, отеки и усталость. Возможно развитие ангионевротического отека в редких случаях (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой группы частоты встречаемости НР указаны в порядке уменьшения серьезности.

НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	Частота встречаемости	Амлодипин	Гидрохлоротиазид	Телмисартан	Гидрохлоротиазид+Телмисартан
Инфекции и инвазии	Нечасто	-	-	Инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей (включая цистит)	-
	Редко	-	-	Сепсис, в том числе со смертельным исходом ¹	Бронхит, фарингит, синусит
	Частота неизвестна	-	Сигалденит	-	-
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Частота неизвестна	-	НМРК (базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома кожи, плоскоклеточная карцинома губы)	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	-	-	Анемия	-
	Редко	-	Тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура	Эозинофилия, тромбоцитопения	-
	Очень редко	Тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения	Гемолитическая анемия, синдром костномозговой недостаточности, лейкопения, агранулоцитоз	-	-
	Частота	-	Апластическая анемия	-	-

СОК	Частота встречаемости	Амлодипин	Гидрохлоротиазид	Телмисартан	Гидрохлоротиазид+Телмисартан
	неизвестна				
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Кожный зуд, сыпь (в т. ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница)			
	Редко	-	-	Ангioneвротический отек (в том числе со смертельным исходом), анафилактические реакции, гиперчувствительность	Ангioneвротический отек (в том числе со смертельным исходом)
	Очень редко	Ангioneвротический отек, мультиформная эритема	Гиперчувствительность	-	
Эндокринные нарушения	Редко	-	Отсутствие надлежащего гликемического контроля при сахарном диабете	-	-
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	-	Гипокалиемия, гиперлипидемия	-	-
	Часто	-	Гипонатриемия, гипомagneмия, снижение аппетита	-	-
	Нечасто	Увеличение/снижение массы тела	-	Гиперкалиемия	Гипокалиемия
	Редко	-	Гипергликемия, гиперкальциемия	Гипонатриемия, гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)	Гипонатриемия, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови
	Очень редко	Гипергликемия	Гипохлоремический алкалоз	-	-
Психические нарушения	Нечасто	Лабильность настроения, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога, извращение вкуса	-	Депрессия	Тревога
	Редко	-	Депрессия	Тревога	Депрессия
	Частота неизвестна	-	Беспокойство	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Сонливость, головокружение, головная боль	-	-	Головокружение
	Нечасто	Астения, тремор, гипестезия, парестезия, бессонница, периферическая нейропатия	-	Синкопе (обморок), бессонница	Синкопе (обморок), парестезия
	Редко	-	Головная боль, головокружение, нарушения сна	-	Бессонница, нарушения сна
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, нарушения зрения	-	-	-
	Редко	-	Нарушение зрения	Нарушение зрения	Нарушение зрения, нечеткость зрения
	Частота неизвестна	-	Хориоидальный выпот, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Звон в ушах	-	Вертиго	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	Часто	Ощущение сердцебиения	-	-	-
	Нечасто	-	Аритмия	Брадикардия, тахикардия	Тахикардия, аритмии
	Очень редко	Развитие или усугубление течения ХСН, нарушение ритма сердца (включая	-	-	-

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.11.2023 № 24454
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

СОК	Частота встречаемости	Амлодипин	Гидрохлоротиазид	Телмисартан	Гидрохлоротиазид+Телмисартан
		брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда			
Нарушения со стороны сосудов	Часто	«Приливы» крови к коже лица, периферические отеки (лодыжек и стоп)	-	-	-
	Нечасто	Чрезмерное снижение АД	Ортостатическая гипотензия	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия	Артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия
	Очень редко	Обморок, васкулит, ортостатическая гипотензия	-	-	-
	Частота неизвестна	-	Некротизирующий васкулит	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	-	-	-	-
	Нечасто	Одышка, носовое кровотечение, ринит	-	Одышка, кашель	Одышка
	Редко	-	-	-	Респираторный дистресс-синдром (в том числе пневмонит и отек легких)
	Очень редко	Кашель	Респираторный дистресс-синдром (в том числе пневмонит и отек легких), ОРДС (см. раздел 4.4.)	Интерстициальная болезнь легких ³	-
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе, тошнота	Диарея	-	-
	Нечасто	Рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда	Жажда (при применении в высоких дозах)	Диарея, метеоризм, диспепсия	Диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм
	Редко	Гиперплазия десен, повышение аппетита	Запор, дискомфорт в животе	Дискомfort в животе, сухость слизистой оболочки полости рта, боль в животе	Боль в животе, запор, диспепсия, рвота, гастрит
	Очень редко	Панкреатит, гастрит	Панкреатит	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	-	Желтуха, холестаза	Нарушение функции печени/нарушение со стороны печени ¹	Нарушение функции печени/нарушение со стороны печени ¹
	Очень редко	Гепатит, желтуха (обусловленная холестазом), гипербилирубинемия, повышение активности ферментов печени ³ в плазме крови	-	-	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	-	Крапивница, сыпь	-	-
	Нечасто	-	-	Зуд, сыпь, гипергидроз	-
	Редко	Дерматит	Реакция фоточувствительности	Эритема, экзема, лекарственная сыпь, токсическая кожная сыпь, крапивница	Эритема, зуд, сыпь, гипергидроз, крапивница
	Очень редко	Алопеция, ксеродермия, холодный пот, нарушение пигментации кожи	Токсический эпидермальный некролиз, волчаночно-подобный синдром, кожная красная волчанка	-	-
	Частота неизвестна	-	Многоформная эритема	-	-
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	-	-	-	-
	Нечасто	Артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз	-	Боль в спине, мышечные спазмы (судороги в ногах), миалгия	Боль в спине, мышечные спазмы (судороги в ногах), миалгия
	Редко	Миастения	-	Артроз, боль в сухожилиях	Артралгия, мышечные судороги, боль в

СОК	Частота встречаемости	Амлодипин	Гидрохлоротиазид	Телмисартан	Гидрохлоротиазид+Телмисартан
				(тендинитоподобные симптомы), боль в нижних конечностях	нижних конечностях, системная красная волчанка ²
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Болезненное мочеиспускание, никтурия, учащенное мочеиспускание	Острая почечная недостаточность	Нарушение функции почек (в том числе острая почечная недостаточность)	-
	Редко	-	Глюкозурия	-	-
	Очень редко	Дизурия, полиурия			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Часто	-	Эректильная дисфункция	-	-
	Нечасто	Эректильная дисфункция, гинекомастия	-	-	Эректильная дисфункция
	Часто	Повышенная утомляемость	-	-	-
	Нечасто	Боль, общее недомогание, озноб, боль неуточненной локализации	-	Боль в грудной клетке, астения (слабость)	Боль в грудной клетке
	Редко	-	-	Гриппоподобное заболевание	Гриппоподобное заболевание, боль
	Очень редко	Боль в грудной клетке, паросмия	-	-	-
	Частота неизвестна	-	Астения (слабость), пирексия	-	-
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	-	-	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови
	Редко	-	-	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови	Повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови, снижение гемоглобина в крови
	Частота неизвестна	-	Повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови	-	-

¹ Большинство случаев нарушения функции печени/нарушения со стороны печени, зарегистрированных в результате пострегистрационных наблюдений телмисартана, возникало у пациентов в Японии, у которых более высокий риск возникновения данных НР

² По данным пострегистрационного применения

³ В основном соответствует холестазу

Описание отдельных НР

Отклонение от нормы показателей функции печени/нарушение функции печени

Большинство случаев отклонения от нормы показателей функции печени/нарушение функции печени отмечалось в ходе пострегистрационного применения телмисартана у пациентов из Японии. У японцев подобные НР отмечались чаще.

Сенсус

В исследовании PRoFESS отмечалось повышение частоты встречаемости сепсиса на фоне применения телмисартана в сравнении с плацебо. Данное явление может быть случайным, либо связанным с механизмом, который до настоящего времени не изучен (см. раздел 5.1.).

Интерстициальная болезнь легких

Случаи интерстициальной болезни легких были зарегистрированы в пострегистрационном наблюдении и были связаны по времени с применением телмисартана. Однако причинно-следственная связь установлена не была.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: + 375 (17) 242 00 29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, район Байконур, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

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

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Амлодипин

У человека случаи преднамеренной передозировки амлодипином ограничены.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что существенная передозировка амлодипином может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, рефлекторной тахикардии. При применении амлодипина зарегистрирована выраженная и стойкая артериальная гипотензия вплоть до развития шока, включая шок с летальным исходом.

Редко сообщалось о некардиогенном отеке легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться отсроченным началом (через 24–48 часов после приема внутрь) и требует искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая гиперволемию) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Гидрохлоротиазид

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

- со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, снижение АД, шок;
- со стороны нервной системы: слабость, спутанность сознания, головокружение и

спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушения сознания, усталость;

- со стороны ЖКТ: 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 плазме крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Телмисартан

Сведения о передозировке телмисартана у человека ограничены. Наиболее выраженные проявления передозировки телмисартаном включали артериальную гипотензию и тахикардию; также отмечались брадикардия, головокружение, рвота, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и ОПН.

Лечение

Амлодипин

Клинически значимая артериальная гипотензия в связи с передозировкой амлодипина требует активной сердечно-сосудистой реанимации, включая частый контроль сердечной и легочной функции, приподнятое положение конечностей и контроль ОЦК и диуреза. Может быть эффективным применение сосудосуживающего препарата для восстановления сосудистого тонуса и АД при условии отсутствия противопоказаний к его применению. Может потребоваться внутривенное введение глюконата кальция для устранения блокады кальциевых каналов. В некоторых случаях может быть эффективно промывание желудка. У здоровых добровольцев применение активированного угля в течение до 2 часов после применения амлодипина в дозе 10 мг приводило к снижению скорости всасывания амлодипина. Поскольку амлодипин в высокой степени связывается с белками плазмы крови, диализ не будет эффективным.

Гидрохлоротиазид

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида необходимо вызвать рвоту или промыть желудок. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить ОЦК 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

Телмисартан не выводится посредством гемодиализа. Следует тщательно наблюдать за состоянием пациента и, при необходимости, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Подход к лечению зависит от времени, прошедшего после приема препарата, и выраженности симптомов. Рекомендуемые меры включают индукцию рвоты и/или промывание желудка; целесообразен прием активированного угля. Следует регулярно контролировать содержание электролитов и концентрацию креатинина в плазме крови. При возникновении выраженного снижения АД пациенту следует принять горизонтальное положение на спине с приподнятыми ногами, при этом необходимо быстро начать заместительную терапию с введением жидкости и солевых растворов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; антагонисты рецепторов ангиотензина II, комбинации; антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие комбинации

Код АТХ: C09DX08

Препарат Телмиста-амло Н представляет собой комбинацию АРА II (телмисартан), БМКК (амлодипин) и тиазидного диуретика (гидрохлоротиазид). Прием препарата Телмиста-амло Н один раз в день приводит к существенному постепенному снижению АД.

Механизм действия

Амлодипин

Производное дигидропиридина – БМКК, оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие. Блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Гидрохлоротиазид

Механизм действия тиазидных диуретиков изучен не полностью. Тиазидные диуретики 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 ОЦК, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит

к увеличению экскреции ионов калия почками и снижению содержания калия в плазме крови (гипокалиемия). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция почками. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее концентрацию в плазме крови.

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

Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Телмисартан

Телмисартан – специфический АРА II (подтип АТ₁), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу АТ₁ 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 АТ₁ рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к АТ₁ 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 плазме крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует АПФ (киназа II) (фермент, который также разрушает брадикинин). Поэтому усиление вызываемых брадикинином НР 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

Амлодипин

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол:

- при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде;
- расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает спазм коронарных артерий (в т. ч. вызванный курением).

У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза увеличивает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительное дозозависимое антигипертензивное действие. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 часов (в положении больного «лежа» и «стоя»).

Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает СКФ, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов в плазме крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6–10 часов, длительность эффекта – 24 часа.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3-х и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, аорто-коронарного шунтирования; приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования ХСН; снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление

коронарного кровотока.

Не повышает показатель смертности или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III–IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами АПФ. У пациентов с ХСН (II–IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

Применение у пациентов детского возраста (в возрасте от 6 лет)

В исследовании с участием 268 детей в возрасте от 6 до 17 лет с преимущественно вторичной гипертензией, сравнение доз амлодипина 2,5 мг и 5,0 мг с плацебо показало, что обе дозы снижали систолическое АД в значительно большей степени, чем плацебо. Разница между двумя дозами не была статистически значимой.

Долгосрочные эффекты амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не изучались. Долгосрочная эффективность амлодипина для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости в детстве и смертности во взрослом возрасте также не была установлена.

Гидрохлоротиазид

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

Фармакодинамика в особых группах пациентов

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

У пациентов с почечным и антидиуретический гормон (АДГ)-чувствительным несахарным диабетом гидрохлоротиазид оказывает антидиуретическое действие.

Телмисартан

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

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 АД). Это подтверждается величиной соотношения остаточного и пикового снижения АД после приема 40 и 80 мг телмисартана, составляющей более 80 % в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

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

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает как САД, так и ДАД, не влияя на ЧСС. 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 не сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с ИБС, инсультом, заболеваниями периферических артерий или сахарным диабетом с сопутствующими поражениями органов-мишеней, такими как ретинопатия, гипертрофия левого желудочка, макро- или микроальбуминурия в анамнезе) в возрасте старше 55 лет.

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Амлодипин

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из ЖКТ. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80 %, C_{\max} в сыворотке крови определяется через 6–12 часов. Равновесные концентрации достигаются после 7–8 дней терапии.

Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Гидрохлоротиазид

После приема внутрь препарата C_{\max} гидрохлоротиазида достигается примерно через 1,0–3,0 часа. Исходя из кумулятивной почечной экскреции гидрохлоротиазида, абсолютная биодоступность составляла 60 %.

Телмисартан

После приема внутрь C_{\max} телмисартана достигаются через 0,5–1,5 часа. Абсолютная биодоступность телмисартана при дозе 40 мг и 160 мг составляла 42 % и 58 % соответственно. При приеме телмисартана с пищей снижение 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

Амлодипин

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая – в плазме крови. Большая часть препарата, находящегося в плазме крови (97,5 %), связывается с белками плазмы крови.

Гидрохлоротиазид

Связь с белками плазмы крови составляет 64 %, а кажущийся объем распределения составляет $0,8 \pm 0,3$ 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

Амлодипин

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму в печени при отсутствии значимого эффекта «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают существенной фармакологической активностью.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется и почти полностью выводится почками в неизменном виде.

Телмисартан

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

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

Элиминация

Амлодипин

После однократного приема T_{1/2} варьирует от 35 до 50 часов, при повторном назначении T_{1/2} составляет приблизительно 45 часов. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10 % – в неизменном виде, а 20–25 % – через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин./кг, 0,4 л/ч/кг).

Гидрохлоротиазид

Примерно 60 % принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет около 250–300 мл/мин. Терминальный T_{1/2} гидрохлоротиазида составляет 10–15 часов.

Телмисартан

После внутривенного введения или приема внутрь ¹⁴C-меченого телмисартана большая часть вводимой дозы (> 97 %) выводилась кишечником 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 T_{1/2} составлял больше 20 часов.

Линейность

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид имеет линейную фармакокинетику.

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

Применение у пациентов пожилого возраста

Амлодипин

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено ($T_{1/2}$ – 65 часов) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Телмисартан

Фармакокинетика телмисартана не различается у пациентов молодого и пожилого возрастов.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Амлодипин

Удлинение $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше ($T_{1/2}$ – до 60 часов).

Телмисартан

Исследования фармакокинетики, проводившиеся у пациентов с нарушениями функции печени, показали, что абсолютная биодоступность телмисартана увеличивается почти до 100 %. $T_{1/2}$ у пациентов с нарушениями функции печени не изменяется.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Амлодипин

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер. При гемодиализе не удаляется.

Гидрохлоротиазид

У пациентов с нарушением функции почек скорость выведения гидрохлоротиазида снижена. В типовом исследовании у пациентов со средним клиренсом креатинина 90 мл/мин $T_{1/2}$ гидрохлоротиазида был увеличен. У пациентов с удаленной или отсутствующей почкой $T_{1/2}$ составлял около 34 часов.

Телмисартан

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 $T_{1/2}$ телмисартана не изменяется.

Пол

Гидрохлоротиазид

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

Телмисартан

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.

Дети

Амлодипин

Популяционное фармакокинетическое исследование было проведено с участием 74 пациентов детского возраста с гипертонической болезнью в возрасте от 1 до 17 лет (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет), получавших амлодипин в дозе от 1,25 до 20 мг один или два раза в сутки. Средний пероральный клиренс (CL/F) у детей в возрасте от 6 до 12 лет и у подростков от 13 до 17 лет составлял 22,5 и 27,4 л/час соответственно у мальчиков и 16,4 и 21,3 л/ч соответственно у девочек. Наблюдались большие различия в экспозиции среди пациентов. Данные о детях младше 6 лет ограничены.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Телмиста-амло Н, 5 мг+ 12,5 мг + 40 мг, таблетки

Первый слой

Повидон К30

Натрия гидроксид

Лактозы моногидрат

Меглюмин

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарилфумарат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Второй слой

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Телмиста-амло Н, 5 мг+ 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Первый слой

Повидон К30

Натрия гидроксид

Лактозы моногидрат

Меглюмин

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарилфумарат

Краситель железа оксид красный (E172)

Второй слой

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Телмиста-амло Н, 10 мг+ 12,5 мг + 80 мг, таблетки

Первый слой

Повидон К30

Натрия гидроксид

Лактозы моногидрат

Меглюмин

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарилфумарат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Второй слой

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Телмиста-амло Н, 10 мг+ 25 мг + 80 мг, таблетки

Первый слой

Повидон К30

Натрия гидроксид

Лактозы моногидрат

Меглюмин

Кросповидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия стеарилфумарат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Второй слой

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер) для защиты от влаги и света. Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в блистере из ламинированной ОПА/Ал/ПВХ фольги и фольги алюминиевой. По 4, 8 или 12 блистеров (по 7 таблеток) или по 3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «КРКА, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto»
(Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.by

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби, д. 19, офис 207

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Факс: + 7 (727) 311 08 12

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Телмиста-амло Н доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.