

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ІЗІКАРД® А
(IZICARD® А)

Склад:

діючі речовини: телмісартан, амлодипін;

1 таблетка містить телмісартану 80 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг

або

1 таблетка містить телмісартану 80 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг

або

1 таблетка містить телмісартану 40 мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг у перерахуванні на амлодипін 10 мг

або

1 таблетка містить телмісартану 40 мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг

допоміжні речовини: маніт (Е 421), повідон, натрію гідроксид, меглюмін, магнію стеарат, кислота лимонна безводна, барвник діамантовий блакитний FCF (Е 133).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 80 мг/10 мг: двошарові таблетки продовгуватої форми без оболонки, один шар білого або майже білого кольору з відбитком «С9» з одного боку, другий шар блакитного кольору з іншого боку;

таблетки по 80 мг/5 мг: двошарові таблетки продовгуватої форми без оболонки, один шар білого або майже білого кольору з відбитком «С8» з одного боку, другий шар блакитного кольору з іншого боку;

таблетки по 40 мг/10 мг: двошарові таблетки продовгуватої форми без оболонки, один шар білого або майже білого кольору з відбитком «С7» з одного боку, другий шар блакитного кольору з іншого боку;

таблетки по 40 мг/5 мг: двошарові таблетки продовгуватої форми без оболонки, один шар білого або майже білого кольору з відбитком «С6» з одного боку, другий шар блакитного кольору з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Комбіновані препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему, антагоністи ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Код АТХ C09D B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Ізікард® А – це комбінований препарат, що містить два антигіпертензивні компоненти із взаємодоповнювальною дією, що дозволяють контролювати артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною (ессенціальною) гіпертензією – антагоніст рецепторів ангіотензину II (АРА II) телмісартан і блокатор «повільних» кальцієвих каналів (БМКК), похідне дигідропіридину амлодипін. Комбінація цих компонентів має адитивний антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із компонентів окремо. Прийом препарату Ізікард® А у діапазоні терапевтичних доз один раз

на добу щоденно забезпечує ефективне та стійке зниження артеріального тиску протягом 24 годин.

Телмісартан.

Телмісартан – це ефективний специфічний АРА II (тип АТ₁). Телмісартан, за рахунок вищої спорідненості, заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування на рецепторах субтипу АТ₁, які відповідають за відомі ефекти ангіотензину II. Телмісартан не проявляє будь-якого часткового агоністичного впливу на АТ₁-рецептор. Телмісартан селективно зв'язує АТ₁-рецептор. Зв'язування є довготривалим. Телмісартан не проявляє спорідненості з іншими рецепторами, включаючи АТ₂ та інші, менш вивчені АТ-рецептори. Функціональна роль цих рецепторів невідома, як невідомий ефект їх можливого «надстимулювання» ангіотензином II, рівень якого підвищується під впливом телмісартану. Телмісартан знижує рівні альдостерону у плазмі крові, не інгібує ренін у плазмі крові людини, не блокує іонні канали. Також телмісартан не інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) – кініназа II, ензим, що руйнує брадикінін. Тому не слід очікувати потенціювання побічних ефектів, опосередкованих брадикініном.

У людини телмісартан у дозі 80 мг майже повністю блокує підвищення артеріального тиску, спричинене ангіотензином II. Терапевтичний ефект триває протягом 24 годин і відзначається до 48 годин. Після першого застосування гіпотензивна дія препарату проявляється поступово протягом 3 годин. Максимальне зниження артеріального тиску зазвичай досягається через 4-8 тижнів після початку лікування телмісартаном і зберігається при довготривалій терапії.

Антигіпертензивний ефект утримується постійно протягом 24 годин після прийому однієї дози препарату, включаючи останні 4 години перед наступним прийомом, що підтверджено при амбулаторному моніторингу артеріального тиску. Співвідношення показника зниження артеріального тиску перед прийомом наступної дози до максимального зниження артеріального тиску становить більше 80 % після прийому 40 мг або 80 мг, що встановлено у ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Відзначено дозозалежний ефект щодо систолічного артеріального тиску, проте дані щодо діастолічного тиску суперечливі. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск, не впливаючи на частоту серцевих скорочень. Вплив діуретичного та натрійуретичного ефекту препарату на його гіпотензивну дію все ще визначається.

У ході досліджень з іншими класами антигіпертензивних препаратів (амлодипіном, атенололом, еналаприлом, гідрохлоротіазидом та лізиноприлом) було продемонстровано рівноцінну антигіпертензивну ефективність телмісартану.

При раптовому припиненні лікування телмісартаном артеріальний тиск протягом кількох днів поступово повертається до параметрів, які спостерігалися до лікування, без імовірності синдрому відміни.

За даними клінічних досліджень, випадки сухого кашлю спостерігалися значно рідше при лікуванні телмісартаном, ніж при лікуванні інгібіторами АПФ.

Амлодипін.

Амлодипін, що є похідним дигідропіридину, інгібує трансмембранний перехід іонів кальцію (блокатор «повільних» кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію); він також блокує трансмембранний потік іонів кальцію у клітинах міокарда та гладком'язових клітинах судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску. Амлодипін є відносно судинноселективним, з більшим впливом на клітини гладких м'язів судин, ніж на клітини серцевих м'язів. Експериментальні дані підтверджують, що амлодипін зв'язується з дигідропіридиновими і негідропіридиновими місцями зв'язку. Скоротливі процеси серцевого м'яза і гладких м'язів судин залежать від проходження позаклітинного кальцію у ці клітини через специфічні іонні канали.

Після введення терапевтичних доз пацієнтам з артеріальною гіпертензією амлодипін спричиняє вазодилатацію, що призводить до зниження артеріального тиску у положеннях пацієнта лежачи і стоячи. Таке зниження артеріального тиску не супроводжується істотною зміною швидкості серцевих скорочень або рівнів катехоламінів у плазмі крові при тривалому застосуванні.

Ефект корелює з концентраціями у плазмі крові у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку. Як і у випадку з іншими блокаторами кальцієвих каналів, вимірювання гемодинаміки серцевої функції у спокої та при навантаженні (або при ходьбі) у пацієнтів з нормальною функцією шлуночків, пролікованих амлодипіном, у цілому показали невелике підвищення серцевого індексу без істотного впливу на dp/dt , або на кінцевий діастолічний тиск, або об'єм лівого шлуночка. У гемодинамічних дослідженнях амлодипін не виявляв негативного інотропного ефекту при застосуванні терапевтичних доз в інтактних тварин та людей, навіть при сумісному введенні з бета-блокаторами людям.

Амлодипін не впливає на функцію синусно-передсердного вузла або передсердно-шлуночкову провідність у здорових тварин або людини. У клінічних дослідженнях, у яких амлодипін застосовували в комбінації з бета-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або стенокардією, змін показників електрокардіограми не було відзначено.

Спостерігалися позитивні клінічні ефекти амлодипіну у пацієнтів з хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ішемічною хворобою, що була підтверджена ангіографічно.

Гемодинамічні дослідження та засновані на вправах контрольовані клінічні дослідження з участю пацієнтів із серцевою недостатністю II-IV класу за класифікацією NYHA показали, що амлодипін не призводив до клінічного погіршення, що визначалося за переносимістю вправ, за фракцією викиду лівого шлуночка та клінічною симптоматикою.

У зв'язку з тим, що препарат має повільний початок дії, при прийомі амлодипіну гостра артеріальна гіпотензія не характерна.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією з нормальною функцією нирок терапевтичні дози амлодипіну призводять до зниження резистентності судин нирок, до збільшення швидкості клубочкової фільтрації та ефективного потоку плазми в нирках без зміни фракції фільтрації або протеїнурії.

Амлодипін не асоціюється з будь-якими побічними метаболічними ефектами або змінами ліпідів у плазмі крові, тому підходить для пацієнтів з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Телмісартан/амлодипін.

Наявні дані, що під час 8-тижневого багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого факторіального з паралельними групами дослідження з участю 1461 пацієнта з артеріальною гіпертензією від легкого до важкого ступеня (середній діастолічний тиск крові у положенні сидячи ≥ 95 та ≤ 119 мм рт. ст.) лікування комбінацією доз монопрепаратів, які відповідають кожному дозуванню препарату Ізікард® А, призвело до значно більшого зниження систолічного і діастолічного тиску крові та до більш вираженого контролю рівня АТ (у відсотках) порівняно з монотерапією відповідними компонентами.

Також відзначено дозозалежне зниження систолічного/діастолічного тиску крові у всьому діапазоні терапевтичних доз: $-21,8/-16,5$ мм рт. ст. (40 мг/5 мг), $-22,1/-18,2$ мм рт. ст. (80 мг/5 мг), $-24,7/-20,2$ мм рт. ст. (40 мг/10 мг) та $-26,4/-20,1$ мм рт. ст. (80 мг/10 мг). Зниження діастолічного тиску крові <90 мм рт. ст. було досягнуто у 71,6 %, 74,8 %, 82,1 %, 85,3 % пацієнтів відповідно. Вік та стать, а також наявність або відсутність у пацієнта цукрового діабету не впливали на антигіпертензивний ефект комбінації препаратів.

Дослідження такої комбінації препаратів з участю пацієнтів інших популяцій, крім хворих на артеріальну гіпертензію, не проводили. Проводили дослідження телмісартану з участю пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань. Проведені дослідження

амлодипіну з участю пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, вазоспастичною стенокардією та ангіографічно підтвердженою ішемічною хворобою серця.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика фіксованої комбінації.

Швидкість та об'єм абсорбції препарату Ізікард® А еквівалентні біодоступності телмісартану та амлодипіну, що застосовуються окремими препаратами в таблетках.

Лінійність. Не очікується, що мале зменшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) для телмісартану спричинить зниження терапевтичної ефективності. Немає жодного лінійного взаємозв'язку між дозами та рівнями у плазмі крові. C_{max} та меншою мірою AUC збільшуються непропорційно в дозах вище 40 мг.

Амлодипін має лінійну фармакокінетику.

Всмоктування. Після перорального прийому у терапевтичних дозах телмісартан швидко всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Середня абсолютна біодоступність телмісартану становить близько 50 %. При застосуванні телмісартану з їжею зменшується AUC для телмісартану від приблизно 6 % (доза 40 мг) до приблизно 19 % (доза 160 мг). Через 3 години після прийому концентрація у плазмі крові однакова незалежно від того, приймають телмісартан натще або з їжею.

Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін добре всмоктується з максимальними рівнями в крові через 6-12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить 64-80 %. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Телмісартан активно зв'язується з протеїнами плазми крові (> 99,5 %), головним чином з альбуміном та альфа-1 кислим глікопротеїном. Об'єм розподілу становить приблизно 500 л. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що приблизно 97,5 % амлодипіну, що циркулює в загальному кровообігу, зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу амлодипіну становить приблизно 21 л/кг.

Біотрансформація. Телмісартан метаболізується шляхом кон'югації до глюкуроніду первинної речовини. Фармакологічна активність кон'югата не встановлена.

Амлодипін екстенсивно (приблизно 90 %) метаболізується у печінці до неактивних метаболітів.

Виведення. Телмісартан характеризується біекспоненціальною фармакокінетикою з термінальним періодом напіввиведення > 20 годин. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) і AUC зростають непропорційно до дози. Немає даних про клінічно значущу кумуляцію телмісартану при застосуванні у рекомендованих дозах. Концентрації у плазмі крові були вищі у жінок, ніж у чоловіків, без значущого впливу на ефективність. Після перорального введення телмісартан майже повністю виводиться з калом, в основному як незмінена сполука. Кумулятивна ниркова екскреція становить < 1 % дози. Загальний кліренс із плазми крові високий (приблизно 1000 мл/хв) порівняно з потоком крові через печінку (близько 1500 мл/хв).

Виведення амлодипіну з плазми є біфазним з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 30-50 годин, що відповідає дозуванню 1 раз на добу. Стабільні рівні у плазмі крові досягаються після тривалого введення протягом 7-8 днів. 10 % незміненого амлодипіну та 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Особливі категорії пацієнтів.

Діти.

Дані фармакокінетики телмісартану у дітей відсутні.

За даними деяких досліджень з фармакокінетики амлодипіну, спостерігалася велика міжіндивідуальна варіабельність. Дані щодо дітей до 6 років обмежені.

Стать.

Спостерігалася різниця у плазмових концентраціях телмісартану залежно від статі. C_{max} і AUC у 2-3 рази вищі у жінок порівняно з чоловіками.

Пацієнти літнього віку.

Фармакокінетика телмісартану у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку не відрізняється.

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові у молодих пацієнтів і пацієнтів літнього віку однаковий. Проте у пацієнтів літнього віку знижений кліренс амлодипіну, що призводить до збільшення AUC та періоду напіввиведення. Збільшення AUC та періоду напіввиведення також спостерігається у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Телмісартан зв'язується з білками плазми крові і не видаляється при гемодіалізі у пацієнтів з нирковою недостатністю. Також спостерігаються нижчі концентрації телмісартану у плазмі крові, період напіввиведення не змінюється.

Фармакокінетика амлодипіну у пацієнтів з порушеннями функції нирок не зазнає суттєвих змін.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Дослідження фармакокінетики у пацієнтів з порушенням функції печінки виявили збільшення абсолютної біодоступності телмісартану приблизно до 100 %. Період напіввиведення телмісартану не змінюється.

Наявні обмежені клінічні дані щодо застосування амлодипіну у пацієнтів із порушеннями функції печінки. Пацієнти з печінковою недостатністю мають знижений кліренс креатиніну, що призводить до збільшення AUC приблизно на 40-60 % і подовження періоду напіввиведення амлодипіну.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів з артеріальним тиском, адекватно контрольованим комбінацією амлодипіну і телмісартану, які застосовують як два окремих препарати.
- Есенціальна гіпертензія у дорослих пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється за допомогою монотерапії амлодипіном або телмісартаном.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, до похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини.
- Обструктивні біліарні порушення.
- Тяжка печінкова недостатність.
- Артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня.
- Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (включаючи аортальний стеноз високого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після перенесеного гострого інфаркту міокарда.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Одночасне застосування з аліскіреном у пацієнтів з цукровим діабетом та/або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).
- Вагітність.
- Період годування груддю.
- Дитячий вік до 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, притаманні для комбінації.

Взаємодії між двома активними компонентами, що входять до складу препарату Ізікард® А, в клінічних дослідженнях не виявлено. Спеціальних досліджень взаємодії препарату Ізікард® А з іншими лікарськими засобами не проводили.

Слід врахувати при одночасному застосуванні.

Інші антигіпертензивні лікарські засоби.

Ефект зниження артеріального тиску при застосуванні препарату Ізікард® А може бути посилений супутнім застосуванням інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Лікарські засоби з потенціалом до зниження артеріального тиску.

На основі фармакологічних властивостей можна очікувати, що деякі лікарські препарати можуть посилити гіпотензивні ефекти всіх антигіпертензивних препаратів, включаючи Ізікард® А, наприклад, баклофен, аміфостин, нейролептики або антидепресанти. Більше того, ортостатична гіпотензія може посилитися через вживання алкоголю.

Кортикостероїди (системне застосування).

Можливе зниження антигіпертензивного ефекту.

Телмісартан.

Як і інші лікарські засоби, що впливають на РААС, телмісартан може спричиняти гіперкаліємію. Цей ризик може зростати при комбінуванні з іншими лікарськими засобами, які можуть також провокувати гіперкаліємію (калійвмісні замінники солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензинових рецепторів II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), гепарин, імуносупресанти (циклоспорин або такролімус) та триметоприм).

Частота гіперкаліємії залежить від асоційованих факторів ризику. Ризик підвищується при застосуванні наведених вище терапевтичних комбінацій. Цей ризик особливо високий при комбінуванні із калійзберігаючими діуретиками та замінниками солі, що містять калій. Поєднання, наприклад, з інгібіторами АПФ або НПЗЗ створює менший ризик за умови суворого дотримання застережень при застосуванні.

Одночасне застосування протипоказане.

Комбінація телмісартану та *аліскірену* протипоказана для пацієнтів з цукровим діабетом та порушенням функції нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$) та не рекомендується для інших пацієнтів.

Калійзберігаючі діуретики та добавки калію.

Калійзберігаючі діуретики, наприклад, спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид, добавки калію чи замінники солі, що містять калій, можуть призвести до значного підвищення калію в сироватці крові. Якщо одночасне застосування препаратів показано через підтверджену гіпокаліємію, то їх слід приймати з обережністю та з постійним моніторингом рівня калію в сироватці крові.

Літій.

Відомі випадки оборотного зростання концентрації літію в сироватці крові та підвищення токсичності під час супутнього прийому літію з інгібіторами АПФ та АРА II, включно з телмісартаном. Якщо призначення цієї комбінації вважається необхідним, під час одночасного застосування слід ретельно контролювати рівень літію в сироватці крові.

Одночасне застосування потребує обережності.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби.

Терапія нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), зокрема ацетилсаліциловою кислотою у режимі протизапального дозування, інгібіторами ЦОГ-2 і неселективними НПЗЗ, може зменшити антигіпертензивний ефект АРА II. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів із дегідратацією або у пацієнтів літнього віку з порушеннями ниркової функції) одночасне застосування антагоністів АРА II та засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення ниркової функції, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай є

оборотною. Тому таку комбінацію слід застосовувати обережно, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнтам слід отримувати адекватну кількість рідини і слід зважити можливість контролю ниркової функції після початку одночасного лікування і періодично після його закінчення.

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики).

Попереднє лікування високими дозами таких діуретиків, як фуросемід (петльовий діуретик) і гідрохлоротіазид (тіазидний діуретик), може призвести до дегідратації та ризику розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування телмісартаном.

Раміприл.

У ході клінічного дослідження при прийомі комбінації телмісартану та раміприлу відзначалося збільшення AUC_{0-24} та максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) раміприлу та раміприлату у 2,5 раза. Клінічне значення такого явища не встановлене.

Інші препарати

Не виявлено клінічно значущої взаємодії з дигоксином, варфарином, гідрохлоротіазидом, глібенкламідом, симвастатином, ібупрофеном, парацетамолом та амлодипіном. Відзначено збільшення середньої концентрації дигоксину у плазмі крові на 49 % та мінімальних концентрацій на 20 %. При одночасному призначенні телмісартану і дигоксину слід проводити моніторинг концентрації дигоксину для підтримання її у межах терапевтичного діапазону.

Амлодипін.

Одночасне застосування, що потребує обережності.

Грейпфрут або грейпфрутовий сік.

Одночасне застосування амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів може збільшитися біодоступність, що призведе до збільшення антигіпертензивного ефекту препарату.

Інгібітори CYP3A4.

Одночасне застосування амлодипіну з потужними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеази, протигрибкові препарати групи азолів, макролідів; наприклад, еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до істотного збільшення концентрації амлодипіну. Клінічні прояви зазначених фармакокінетичних проявів можуть бути більш виражені у пацієнтів літнього віку. У цьому випадку може знадобитися моніторинг клінічного стану та корекція дози препарату.

Індуктори CYP3A4. Концентрація амлодипіну у плазмі крові може змінюватися після одночасного застосування відомих індукторів CYP3A4.

Тому слід проводити моніторинг артеріального тиску і корегувати дозу з урахуванням одночасного прийому цих лікарських засобів як упродовж, так і після супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад рифампіцину, препаратів звіробоя звичайного).

Дантролен.

У лабораторних тварин були відзначені випадки фібриляції шлуночків і серцево-судинної недостатності, що супроводжувалися гіперкаліємією, з летальним наслідком і колапсом на тлі застосування верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену. Внаслідок ризику розвитку гіперкаліємії слід уникати одночасного застосування дантролену та блокаторів «повільних» кальцієвих каналів, у тому числі амлодипіну, у пацієнтів, схильних до злоякісної гіпертермії, а також при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Симвастатин.

Одночасне застосування амлодипіну з симвастатином у дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину до 77 % порівняно з монотерапією симвастатином. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу.

Імуносупресанти.

При одночасному застосуванні амлодипін може збільшити системну експозицію циклоспорину або тасонерміну. У таких випадках рекомендується моніторинг рівнів циклоспорину або тасонерміну в крові і зміна дозування при необхідності.

Одночасне застосування, яке слід враховувати.

Встановлено безпеку одночасного застосування амлодипіну з тіазидними діуретиками, бета-адреноблокаторами, інгібіторами АПФ, нітратами тривалої дії, нітрогліцерином (застосовуваним сублінгвально), нестероїдними протизапальними препаратами, антибіотиками і гіпоглікемічними засобами для прийому всередину. При одночасному застосуванні амлодипіну і силденафілу кожен препарат мав незалежну антигіпертензивну дію.

Особливості застосування.

Вагітність.

Спеціальних досліджень препарату Ізікард® А у період вагітності або годування груддю не проводили. Потрібно враховувати впливи окремих компонентів препарату.

Застосування АРА II протипоказано у період вагітності. При діагностуванні вагітності прийом препарату слід негайно припинити. При необхідності слід призначати альтернативну терапію (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Порушення функції печінки.

Телмісартан головним чином виводиться з жовчю. У пацієнтів з обструктивними біліарними порушеннями або печінковою недостатністю можна очікувати зниження кліренсу телмісартану, тому телмісартан не можна призначати хворим із холестазом, обструктивними захворюваннями жовчних проток та тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Слід з обережністю застосовувати пацієнтам з печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня. Як і для всіх антагоністів кальцію, у пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжується, рекомендації щодо дозування не розроблені. Тому пацієнтам з печінковою недостатністю, за умови відсутності обструктивних біліарних порушень, препарат Ізікард® А слід приймати з обережністю.

Вазоренальна гіпертензія.

У пацієнтів з двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки, які приймають лікарські препарати, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), існує підвищений ризик розвитку вираженої гіпотензії та ниркової недостатності.

Ниркова недостатність та трансплантація нирки.

Досвід застосування препарату Ізікард® А у пацієнтів після перенесеної трансплантації нирки відсутній. Амлодипін і телмісартан не видаляються при гемодіалізі. Пацієнтам з порушеннями функції нирок рекомендується періодичний контроль рівня калію і креатиніну в сироватці крові.

Знижений об'єм циркулюючої крові (ОЦК) та/або гіпонатріємія.

Внаслідок обмеження споживання кухонної солі, інтенсивної терапії діуретичними засобами, діареї або блювання може розвиватися симптоматична артеріальна гіпотензія, особливо після прийому першої дози препарату. Перед застосуванням препарату Ізікард® А такі стани вимагають корекції.

Подвійна блокада РААС.

У деяких пацієнтів внаслідок пригнічення РААС особливо при застосуванні комбінації засобів, що діють на цю систему (наприклад, додавання інгібіторів АПФ або аліскірену, прямого інгібітора реніну до АРА II), порушується функція нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Терапія, що супроводжується подібною подвійною блокадою РААС, не рекомендована і тому повинна бути обмежена та проводитися строго індивідуально при ретельному контролі функції нирок.

Комбінація телмісартану та аліскірену протипоказана для пацієнтів з цукровим діабетом та порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Інші стани, що потребують стимуляції РААС.

У пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежать головним чином від активності РААС (наприклад, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю або захворюваннями нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування лікарськими засобами, що впливають на цю систему, може супроводжуватися розвитком гострої артеріальної гіпотензії, гіперазотемії, олігурії і, в окремих випадках, гострою нирковою недостатністю.

Первинний гіперальдостеронізм.

У пацієнтів з первинним альдостеронізмом гіпотензивні лікарські препарати, механізм дії яких полягає в інгібуванні РААС, як правило, неефективні. Тому застосування телмісартану в таких випадках не рекомендується.

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія.

У пацієнтів з аортальним або мітральним стенозом, або при обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії застосування препарату Ізікард® А, також, як і інших вазодилаторів, вимагає особливої обережності. При наявності аортального стенозу високого ступеня препарат протипоказаний.

Нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда.

Немає жодних даних щодо застосування препарату Ізікард® А при нестабільній стенокардії та під час і протягом одного місяця після інфаркту міокарда.

Як і при прийомі інших антигіпертензивних препаратів, значне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічною хворобою серця може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Серцева недостатність.

У клінічному дослідженні встановлено, що застосування амлодипіну у пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічної етіології III і IV функціонального класу за класифікацією NYHA супроводжувалося більш частим розвитком набряку легенів, незважаючи на відсутність суттєвої різниці в частоті погіршення серцевої недостатності порівняно з плацебо.

Пацієнти з цукровим діабетом, які лікуються інсуліном або антидіабетичними препаратами.

Під час лікування телмісартаном у таких пацієнтів може розвинутися гіпоглікемія. Тому у таких пацієнтів слід контролювати рівень глюкози в крові, а також це слід враховувати при корекції дози інсуліну або антидіабетичних лікарських засобів.

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, з кардіоваскулярними ризиками (пацієнти, хворі на цукровий діабет, із супутніми захворюваннями коронарних артерій) ризик розвитку інфаркту міокарда з летальним наслідком і раптового кардіоваскулярного летального наслідку може бути вищим при лікуванні антигіпертензивними препаратами, такими як АРА II та інгібітори АПФ. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, перебіг супутніх захворювань коронарних артерій може бути безсимптомним і тому вони можуть бути недіагностованими. Перед початком лікування препаратом Ізікард® А пацієнтів, хворих на цукровий діабет, слід ретельно обстежити з метою діагностування та лікування супутніх захворювань коронарних артерій (наприклад, стресовим тестуванням).

Гіперкаліємія.

Під час лікування лікарськими препаратами, які впливають на РААС, особливо при наявності порушень функції нирок та/або серцевої недостатності, може виникати гіперкаліємія. Гіперкаліємія може мати летальний наслідок у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів із нирковою недостатністю, у хворих на цукровий діабет, у пацієнтів, які супутньо приймають інші лікарські препарати, що можуть підвищити рівень калію у крові, та/або у пацієнтів з інтеркурентними захворюваннями.

Перед розглядом питання про одночасне застосування лікарських засобів, які пригнічують РААС, необхідно зважити співвідношення користі та ризику.

Основні фактори ризику розвитку гіперкаліємії, які слід взяти до уваги:

- цукровий діабет, ниркова недостатність, вік понад 70 років;
- комбінована терапія з одним або кількома іншими препаратами, що впливають на РААС, та/або харчовими добавками, які містять калій. До препаратів або терапевтичних груп лікарських засобів, які можуть спровокувати гіперкаліємію, належать замінники солі, що містять калій, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, АРА II, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), гепарин, імуносупресанти (циклоспорин або такролімус) та триметоприм;
- інтеркурентні прояви, особливо дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, погіршення функції нирок, різке погіршення стану нирок (наприклад, інфекційні захворювання), клітинний лізис (наприклад, гостра ішемія кінцівок, гострий некроз скелетних м'язів, обширна травма).

Хворим групи ризику необхідно проходити ретельний контроль рівня калію в сироватці крові.

Симвастатин.

Наявні дані, що одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Тому у пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Етнічні відмінності.

Як і всі інші АРА II, телмісартан є явно менш ефективним для зниження артеріального тиску у хворих негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Можливо, це пояснюється більшим поширенням низьких ренінових станів у пацієнтів негроїдної раси, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Спеціальних досліджень щодо застосування препарату Ізікард® А у період вагітності або годування груддю не проводили. Впливи комбінації пов'язані з впливами окремих компонентів препарату.

Вагітність.

Телмісартан.

Застосування АРА II протипоказано у період вагітності. При діагностуванні вагітності прийом препарату слід негайно припинити. При необхідності слід призначити альтернативну терапію.

Доклінічні дослідження телмісартану не виявили тератогенних властивостей, але встановили наявність фетотоксичності.

Відомо, що застосування АРА II протягом II і III триместрів вагітності має фетотоксичний вплив (зниження функції нирок, олігогідрамніон, уповільнення осифікації черепа плода), а також спостерігається неонатальна токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія і гіперкаліємія).

У пацієток, які планують вагітність, АРА II слід замінювати на інші гіпотензивні засоби, які характеризуються встановленим профілем безпеки при застосуванні у період вагітності.

Амлодипін.

Безпека застосування амлодипіну для лікування вагітних жінок не встановлена. Дані щодо обмеженого застосування у період вагітності не вказують на те, що амлодипін або інші антагоністи кальцієвих рецепторів мають шкідливий вплив на здоров'я плода. Однак може існувати ризик подовження пологів.

Період годування груддю.

Амлодипін вивільняється у грудне молоко. Співвідношення дози, отриманої новонародженим від матері, у міжквартильному діапазоні оцінюють як 3–7 %, максимум 15 %. Дія амлодипіну на немовлят невідома.

Через відсутність інформації щодо застосування телмісартану у період годування груддю цей препарат не рекомендований для застосування жінкам, які годують груддю. Перевага надається альтернативному лікуванню з краще вивченим профілем безпеки, особливо при годуванні груддю новонародженого або недоношеної дитини.

З огляду на можливі несприятливі реакції, приймати препарат Ізікард® А не рекомендується. Слід перейти на альтернативну терапію з краще встановленим профілем безпеки.

Фертильність.

Дані щодо впливу фіксованої комбінації або окремих компонентів препарату на фертильність людини відсутні. Дослідження впливу препарату Ізікард® А на фертильність людини не проводили.

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

Досліджень впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Однак слід брати до уваги, що під час лікування можуть виникати такі небажані ефекти як сонливість, запаморочення або непритомність, тому під час керування автотранспортом або механізмами слід дотримуватися обережності. Якщо пацієнти відчують ці ефекти, їм слід уникати керування автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Ізікард® А призначений для довготривалого лікування.

Пацієнти, у яких артеріальний тиск неадекватно регулюється монопрепаратами амлодипіну або телмісартану, можуть бути переведені на комбіновану терапію препаратом Ізікард® А. Рекомендована доза – 1 таблетка на добу.

Таблетки Ізікард® А можна приймати незалежно від прийому їжі, рекомендується запивати невеликою кількістю рідини.

Пацієнтів, які приймають амлодипін і телмісартан окремо, можна перевести на Ізікард® А, який містить ті ж самі дози компонентів. Перед переходом на комбінацію фіксованих доз рекомендується індивідуальний підбір дози компонентів (тобто амлодипіну і телмісартану). У разі клінічної необхідності можна розглянути можливість безпосередньої заміни монотерапії на комбінацію фіксованими дозами.

Добова доза становить 1 таблетку Ізікард® А на добу у призначеному лікарем дозуванні (80/10, або 80/5, або 40/10, або 40/5).

Максимально допустимі дози компонентів препарату становлять 80 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну на добу.

Дозування для окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми лікування.

Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату пацієнтам літнього віку.

Існує обмежена інформація про застосування препарату пацієнтам літнього віку.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

У пацієнтів з порушеннями функції нирок, у тому числі у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, зміна дозування препарату не потрібна. Амлодипін і телмісартан не будуть видалені з організму при проведенні гемодіалізу. Протипоказане одночасне застосування телмісартану та аліскірену пацієнтам з порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення функції печінки

Пацієнтам з легким або помірним ступенем порушення функції печінки препарат Ізікард® А застосовувати з обережністю. Доза телмісартану не повинна перевищувати 40 мг 1 раз на добу. Препарат Ізікард® А протипоказаний пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Діти.

Не застосовувати у педіатричній практиці.

Безпеку та ефективність препарату Ізікард® А для дітей віком до 18 років не досліджували.

Передозування.

Симптоми.

Досвід передозування препарату Ізікард® А відсутній. Можливі симптоми передозування складаються з симптомів з боку окремих компонентів препарату.

Телмісартан – тахікардія, можливо брадикардія, запаморочення, підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність.

Амлодипін – виражене зниження артеріального тиску з можливим розвитком рефлекторної тахікардії і симптомами надмірної периферичної вазодилатації (ризик розвитку вираженої і стійкої гіпотензії, у т.ч. з розвитком шоку та летального наслідку).

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легень як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

Лікування.

Терапевтичні заходи залежать від часу введення та тяжкості симптомів.

Контроль за станом хворого. Терапія повинна бути симптоматичною та підтримуючою. Запропоновані заходи включають стимуляцію блювання та/або промивання шлунка. Активоване вугілля може бути корисним при передозуванні як телмісартаном, так і амлодипіном. Необхідно перекласти пацієнта у положення «з піднятими ногами» і розпочати введення плазмозамінних розчинів у разі вираженого зниження артеріального тиску.

З метою протидії блокаді кальцієвих каналів може бути корисним внутрішньовенне введення глюконату кальцію. Гемодіаліз не ефективний.

Побічні реакції.

Побічні реакції, раніше визначені для одного з компонентів препарату (телмісартану або амлодипіну), можуть бути потенційними побічними реакціями також на препарат Ізікард® А.

Загальна частота побічних реакцій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході контрольованих клінічних випробувань при прийомі телмісартану зазвичай була порівнянна з такою при прийомі плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Частота побічних реакцій не залежала від дози, не пов'язана зі статтю пацієнта, його віком або расою. Профіль безпеки телмісартану у пацієнтів, яких лікували за показанням профілактика серцево-судинних захворювань, відповідав профілю безпеки, отриманому при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Нижченаведені побічні реакції класифікувалися за органами і системами відповідно до термінології MedDRA.

Кардіальні розлади: брадикардія, тахікардія, аритмія, фібриляція передсердь, інфаркт міокарда.

З боку судин: артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи, васкуліт.

З боку нервової системи: сонливість, запаморочення, синкопе, мігрень, головний біль, парестезія, периферична нейропатія, гіпестезія, екстрапірамідний синдром.

Психічні розлади: безсоння, зміна настрою, депресія, занепокоєність, сплутаність свідомості.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, еозинофілія, тромбоцитопенія, лейкоцитопенія.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк (у т.ч. з летальним наслідком).

З боку органів зору: порушення зору.

З боку органів слуху, вестибулярного апарату: вертиго, шум у вухах.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: риніт, задишка, диспное, кашель, інтерстиціальна хвороба легень.

З боку шлунково-кишкового тракту: абдомінальний біль, діарея, диспепсія, нудота, блювання, сухість у роті, дискомфорт у ділянці шлунка, дизгевзія, гастрит, порушення перистальтики кишечника, метеоризм, панкреатит, гіперплазія ясен.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки/печінкові розлади, гепатит, жовтяниця, підвищення рівня ферментів печінки (у більшості випадків відповідає холестазу).

З боку шкіри і підшкірної клітковини: облісіння, свербіж, посилене потовиділення, висипання, кропив'янка, екзема, еритема, поліморфна еритема, медикаментозний дерматит, токсичний дерматит, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість, алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, екзантема, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) ця побічна реакція спостерігалася при застосуванні амлодипіну з невідомою частотою.

З боку скелетно-м'язового апарату: біль у спині (наприклад, ішіас), судоми м'язів, міалгія, артралгія, біль у кінцівках, біль у сухожиллі (симптоми, подібні до тендиніту).

З боку сечовидільної системи: порушення сечовипускання, підвищення частоти сечовипускання, ніктурія, порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: гінекомастія, порушення ерекції.

Інфекційні захворювання та інвазії: інфекційні захворювання сечових шляхів (включаючи цистит), інфекції верхніх дихальних шляхів (включаючи фарингіт і синусит) сепсис, у т.ч. з летальним наслідком.

Метаболічні зміни та порушення харчування: гіперглікемія, гіперкаліємія; гіпоглікемія (у хворих на діабет).

Загальні порушення: біль у грудях, астенія (слабкість), симптоми, подібні до грипу, периферичний набряк, втома, слабкість.

Дослідження: підвищення креатиніну в крові, зниження рівня гемоглобіну, підвищення сечової кислоти в крові, підвищення печінкових ензимів, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

Опис окремих побічних реакцій

Сепсис. У дослідженні PРоFESS серед пацієнтів, які приймали телмісартан, спостерігався вищий рівень випадків сепсису, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Це може бути як випадковістю, так і ознакою процесу, суть якого наразі невідома.

Порушення функції печінки. Згідно з постмаркетинговими даними, більшість випадків порушень функції печінки спостерігались у пацієнтів японської національності. Пацієнти японської національності більш схильні до цих побічних реакцій.

Інтерстиціальна хвороба легень. Випадки інтерстиціальної хвороби легень спостерігались тимчасово при застосуванні телмісартану у період постмаркетингових спостережень. Однак причинний взаємозв'язок не був встановлений.

Гіпотензія. Ця побічна реакція спостерігалася часто у пацієнтів з контрольованим артеріальним тиском, які лікувалися телмісартаном для зниження серцево-судинних захворювань додатково до стандартної терапії.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним представникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток в алюмінієвому блістері, по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/Evertogen Life Sciences Limited.