ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АТЕРА А

(ATERA A)

Склад:

діючі речовини: телмісартан, амлодипін;

1 таблетка містить 40 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) або 40 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату), або 80 мг телмісартану та 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату);

допоміжні речовини: натрію гідроксид, меглюмін, повідон К25, заліза оксид жовтий (Е 172) – лише для таблеток по 40 мг/10 мг та 80 мг/10 мг, заліза оксид червоний (Е 172) – лише для таблеток по 40 мг/5 мг та 80 мг/5 мг, маніт (Е 421), целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат, крохмаль прежелатинізований, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Атера А, таблетки по 40 мг/5 мг: двошарові таблетки, продовгуваті, двоопуклі, від білого до майже білого кольору з одної сторони та рожеві з іншої сторони, допускаються незначні вкраплення на рожевій стороні;

Атера А, таблетки по 40 мг/10 мг: двошарові таблетки, продовгуваті, двоопуклі, від білого до майже білого кольору з одної сторони та жовті з іншої сторони, допускаються незначні вкраплення на жовтій стороні;

Атера А, таблетки по 80 мг/5 мг: двошарові таблетки, продовгуваті, двоопуклі, від білого до майже білого кольору з одної сторони та рожеві з іншої сторони, допускаються незначні вкраплення на рожевій стороні;

Атера А, таблетки по 80 мг/10 мг: двошарові таблетки, продовгуваті, двоопуклі, від білого до майже білого кольору з одної сторони та жовті з іншої сторони, допускаються незначні вкраплення на жовтій стороні.

Фармакотерапевтична група. Блокатори рецепторів ангіотензину II, комбінації. Телмісартан та амлодипін. Код АТХ С09D В04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Атера А містить два антигіпертензивні компоненти із взаємодоповнюючими механізмами контролю артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією: антагоніст рецепторів ангіотензину II, телмісартан, і дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів, амлодипін.

Комбінація цих речовин виявляє додатковий антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожен із цих компонентів окремо.

Прийом препарату Атера А 1 раз на добу щоденно забезпечує ефективне та стійке зниження артеріального тиску протягом 24 годин у діапазоні терапевтичних доз.

Телмісартан

Телмісартан – специфічний та ефективний антагоніст рецепторів ангіотензину II (тип AT_1), що діє при пероральному застосуванні. Телмісартан з дуже високою спорідненістю заміщує ангіотензин II у місці його зв'язування на рецепторах субтипу AT_1, що відповідають за відомі ефекти ангіотензину II. Телмісартан не проявляє часткового агоністичного впливу на AT_1-рецептор. Телмісартан селективно зв'язує AT_1-рецептор. Зв'язування є довготривалим. Телмісартан не проявляє спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT_2 та інші, менш вивчені АТ-рецептори. Функціональна роль цих рецепторів невідома, так само як і ефект їх можливого «надстимулювання» ангіотензином II, рівень якого підвищується під впливом телмісартану. Телмісартан знижує рівень альдостерону у плазмі крові. Телмісартан не інгібує ренін у плазмі крові людини, не блокує іонні канали. Телмісартан не інгібує ангіотензинперетворювальний ензим (кініназа II), ензим, що також руйнує брадикінін. Тому не слід очікувати потенціювання побічних реакцій, опосередкованих брадикініном.

У людини телмісартан у дозі 80 мг майже повністю інгібує підвищення артеріального тиску, спричиненого ангіотензином II. Блокуючий ефект зберігається понад 24 години і залишається відчутним до 48 годин.

Після першої дози телмісартану антигіпертензивна активність поступово проявляється протягом 3 годин. Максимальне зниження артеріального тиску зазвичай досягається через 4-8 тижнів від початку лікування та зберігається протягом довготривалої терапії.

Антигіпертензивний ефект зберігається постійним понад 24 години після прийому дози, 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 ніж 80 % після прийому 40 мг та 80 мг у процесі плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Існує очевидна закономірність у співвідношенні дози до часу відновлення початкового систолічного артеріального тиску. У цьому відношенні дані про діастолічний артеріальний тиск є суперечливими.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією телмісартан знижує як систолічний артеріальний тиск, так і діастолічний артеріальний тиск без впливу на частоту пульсу. Вплив діуретичного та натрійуретичного ефекту препарату на його гіпотензивну дію все ще визначається. Антигіпертензивна ефективність телмісартану порівнянна з іншими лікарськими засобами, що представляють інші класи антигіпертензивних препаратів (продемонстровано клінічними дослідженнями порівняння телмісартану з амлодипіном, атенололом, еналаприлом, гідрохлоротіазидом і лізиноприлом).

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

Під час клінічних досліджень, у яких порівнювали два антигіпертензивні препарати, частота появи сухого кашлю була значно нижчою у пацієнтів, які приймали телмісартан, ніж у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Не слід одночасно призначати комбінацію інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II пацієнтам із діабетичною нефропатією через підвищений ризик гіперкаліємії, гострого пошкодження нирок та/або гіпотензії.

Амлодипін

Амлодипін – інгібітор інфлюкс-іонів кальцію дигідропіридинової групи (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію), пригнічує трансмембранне проникнення іонів кальцію у гладкі м’язи серця та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений безпосередньою розслаблювальною дією на гладкі м’язи судин, що зумовлює зменшення периферичного судинного опору і призводить до зниження артеріального тиску. Експериментальні дані вказують на те, що амлодипін зв’язується з дигідропіридиновими і недигідропіридиновими точками зв’язування. Амлодипін є відносно судинноселективним, з більшим впливом на клітини гладких м’язів судин, ніж на клітини серцевих м’язів.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією дозування 1 раз на добу щоденно забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи протягом 24-годинного інтервалу. Через повільний початок дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією з нормальною функцією нирок терапевтичні дози амлодипіну призводили до зниження резистентності судин нирок і до збільшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та ефективного потоку плазми крові у нирках без зміни фракції фільтрації або протеїнурії.

Амлодипін не асоціювався з будь-якими побічними метаболічними ефектами або змінами рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Пацієнти із серцевою недостатністю

З клінічних досліджень відомо, що амлодипін не погіршує клінічного перебігу захворювання у пацієнтів з II-IV класом серцевої недостатності за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації

серця (NYHA), що оцінювався толерантністю до фізичного навантаження, показниками фракції викиду лівого шлуночка та сукупністю клінічних симптомів.

У довгостроковому плацебо-контрольованому дослідженні з прийому амлодипіну пацієнтами з III-IV класом серцевої недостатності за класифікацією NYHA без клінічних симптомів або об'єктивних ознак, що вказують на ішемічну хворобу серця, на тлі прийому стабільних доз інгібіторів АПФ, препаратів наперстянки та діуретиків амлодипін не продемонстрував впливу на загальний рівень летальності від серцево-судинних захворювань. У цій же популяції прийом амлодипіну був асоційований з більшою кількістю повідомлень про випадки набряку легень, незважаючи на відсутність суттєвої різниці у прогресуванні СН порівняно з групою плацебо.

Телмісартан/амлодипін

У восьмитижневому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні з участю пацієнтів із гіпертензією від помірного до тяжкого ступеня (середній рівень діастолічного артеріального тиску, виміряного у положенні сидячи ≥ 95 рт. ст. та ≤ 119 мм. рт. ст.) застосування комбінації телмісартан/амлодипін призводило до зниження діастолічного та систолічного артеріального тиску та більш швидкого досягнення контролю показників порівняно з відповідними компонентами при застосуванні їх як монотерапії.

Застосування комбінації телмісартан/амлодипін продемонструвало дозозалежні зниження у систоло-діастолічних показниках артеріального тиску у терапевтичному діапазоні 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). Більшість антигіпертензивних ефектів було досягнуто у межах двох тижнів від початку лікування. Отримані середні значення систолічного/діастолічного артеріального тиску у комбінованій терапії, що містить 5 мг амлодипіну, були порівнянними або дещо вищими, ніж у групі амлодипіну 10 мг, та асоціювалися зі значно нижчою кількістю набряків.

Автоматичне амбулаторне вимірювання тиску, яке проводили у підгрупі пацієнтів, підтвердило результати, що спостерігалися при клінічному зниженні систолічного і діастолічного артеріального тиску послідовно протягом 24-годинного періоду дозування.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому активному контрольованому дослідженні з участю пацієнтів із гіпертензією від помірного до тяжкого ступеня, стан яких не був належним чином контрольований при застосуванні амлодипіну в дозі 5 мг, отримували лікування комбінацією телмісартан/амлодипін у дозуванні 40 мг/5 мг або 80 мг/5 мг або амлодипін як монотерапію у дозуванні 5 мг або 10 мг. Після 8 тижнів лікування кожна з комбінацій була статистично суттєво ефективнішою, ніж обидві дози амлодипіну як монотерапія при зниженні систолічного та діастолічного артеріального тиску при застосуванні амлодипіну в дозі 5 мг і 10 мг та більш високими показниками контролю над діастолічним артеріальним тиском порівняно з монотерапією. Показники виникнення набряків були значно нижчими при застосуванні комбінації телмісартан/амлодипін у дозуванні 40 мг/5 мг та 80 мг/5 мг порівняно зі застосуванням амлодипіну в дозі 10 мг.

В іншому багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому активному контрольованому дослідженні з участю пацієнтів із гіпертензією від помірного до тяжкого ступеня, стан яких не був належним чином контрольований при застосуванні амлодипіну в дозі 10 мг, застосовували комбінацію телмісартан/амлодипін (40 мг/10 мг або 80 мг/10 мг) або амлодипін як монотерапію (10 мг). Після 8 тижнів ефект від лікування при застосуванні кожної з комбінацій був статистично більш вагомим, ніж від монотерапії амлодипіном при зниженні систолічного та

діастолічного артеріального тиску, і підвищував рівень нормалізації діастолічного артеріального тиску порівняно з монотерапією. У двох відповідних відкритих довгострокових обсерваційних дослідженнях, проведених протягом 6 місяців, ефект від застосування комбінації телмісартан/амлодипін зберігався протягом досліджуваного періоду. Крім того, було продемонстровано, що у деяких пацієнтів, у яких не вдалося досягти адекватного контролю артеріального тиску за допомогою застосування комбінації телмісартан/амлодипін у дозуванні 40 мг/10 мг, зниження артеріального тиску вдавалося додатково досягти при збільшенні доз шляхом титрування до 80 мг/10 мг.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика фіксованої комбінації

Швидкість та об’єм абсорбції препарату еквівалентні біодоступності телмісартану та амлодипіну, що застосовуються окремими таблетками.

Абсорбція. Всмоктування телмісартану швидке, хоча абсорбовані кількості розрізняються. Середня абсолютна біодоступність телмісартану становить приблизно 50 %. При прийомі телмісартану під час вживання їжі зниження площі під кривою «концентрація у плазмі-час» ($AUC_{0-\infty}$) для телмісартану варіює 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, приймали телмісартан натще або з їжею.

Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін добре абсорбується з досягненням максимального рівня у крові через 6-12 годин після прийому препарату. Абсолютна біодоступність становить від 64 % до 80 %. Вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Розподіл. Телмісартан значною мірою зв’язується з протеїнами плазми крові (>99,5 %), головним чином з альбуміном та альфа-1 кислим глікопротеїном. Середній об’єм розподілу (V_{dss}) становить приблизно 500 л.

Об’єм розподілу амлодипіну становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* показали, що приблизно 97,5 % амлодипіну, що циркулює у загальному кровообігу, зв’язується з білками плазми крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Біотрансформація. Телмісартан метаболізується шляхом кон’югації до глюкуроніду первинної речовини. Фармакологічна активність кон’югату 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}) та меншою мірою AUC зростають непропорційно до дози. Немає даних про клінічно значущу кумуляцію телмісартану при застосуванні у рекомендованій дозі. У жінок концентрації у плазмі крові були вищі, ніж у чоловіків, без значущого впливу на ефективність.

Після перорального застосування та внутрішньовенного введення телмісартан майже повністю виводиться з калом, головним чином як незмінена сполука. Кумулятивна ниркова екскреція

становить < 1 % дози. Загальний плазмовий кліренс (Cl_{tot}) високий (приблизно 1000 мл/хв) порівняно з потоком крові через печінку (приблизно 1500 мл/хв).

Виведення амлодипіну з плазми крові є двофазним, з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 30-50 годин, що відповідає дозуванню 1 раз на добу. Стабільні рівні у плазмі крові досягаються після тривалого застосування протягом 7-8 днів. Із сечею виводиться 10 % амлодипіну у незміненому вигляді та 60 % у вигляді метаболітів амлодипіну.

Лінійність/нелінійність. Не очікується, що мале зменшення 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 у дозах вище 40 мг. Амлодипін має лінійну фармакокінетику.

Особливі категорії хворих

Діти (віком до 18 років). Дані щодо фармакокінетики у дітей відсутні.

Стать. Спостерігалася різниця у концентраціях телмісартану у плазмі крові. C_{max} та AUC були відповідно приблизно у 3 та 2 рази більші у жінок, ніж у чоловіків.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика телмісартану не відрізняється у молодих пацієнтів та у пацієнтів літнього віку. Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові однаковий у пацієнтів літнього віку та у молодих пацієнтів. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що призводить у результаті до збільшення AUC та періоду напіввиведення препарату.

Порушення функції нирок. У пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок спостерігалося подвоєння концентрацій телмісартану у плазмі крові. Однак у пацієнтів із нирковою недостатністю, які знаходилися на діалізі, спостерігалися нижчі концентрації препарату у плазмі крові. Телмісартан значною мірою зв'язується з білками плазми крові у пацієнтів із нирковою недостатністю та не виводиться при діалізі. Період напіввиведення у пацієнтів з порушеннями функції нирок не змінюється. Порушення функції нирок не впливають значним чином на фармакокінетику амлодипіну.

Порушення функції печінки. Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів із порушеннями функції печінки продемонстрували збільшення абсолютної біодоступності телмісартану приблизно до 100 %. Період напіввиведення телмісартану не змінюється у пацієнтів із порушеннями функції печінки. У пацієнтів з печінковою недостатністю був знижений кліренс амлодипіну, що призводило до збільшення AUC приблизно на 40–60 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Додаткова терапія. Лікарський засіб Атера А призначати дорослим пацієнтам, у яких артеріальний тиск не контролюється адекватно амлодипіном або телмісартаном.

Замісна терапія. Дорослі пацієнти, які приймають телмісартан та амлодипін в окремих таблетках, замість цього можуть приймати таблетки Атера А, які містять такі ж дози компонентів.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючих речовин, до похідних дигідропіридину або до будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу.
- Період вагітності або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Період годування груддю.
- Обструктивні біліарні порушення та тяжка печінкова недостатність.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вивідного відділу лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти високого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
- Одночасне застосування телмісартану/амлодипіну з препаратами, що містять аліскірен, у пацієнтів із цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ ˂ 60 мл/хв/1,73 м^2).
- Дитячий вік до 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Під час клінічних досліджень не спостерігалося жодних взаємодій двох компонентів цієї фіксованої комбінації доз.

Взаємодії, характерні для комбінації

Дослідження взаємодії з іншими препаратами не проводили.

Слід враховувати при супутньому застосуванні

Інші антигіпертензивні лікарські засоби. Ефект зниження артеріального тиску при застосуванні препарату АТЕРА А може посилюватися при супутньому застосуванні інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Лікарські засоби з потенціалом до зниження артеріального тиску. На основі фармакологічних властивостей можна очікувати, що деякі лікарські засоби можуть посилити гіпотензивні ефекти всіх антигіпертензивних препаратів, включаючи даний лікарський засіб, наприклад баклофен, аміфостин, нейролептики або антидепресанти. До того ж ортостатична гіпотензія може посилитися внаслідок вживання алкоголю.

Кортикостероїди (системне застосування). Зниження антигіпертензивного ефекту.

Взаємодії, пов’язані з телмісартаном

Супутнє застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики або добавки калію. Антагоністи рецепторів ангіотензину II, такі як телмісартан, послаблюють спричинену діуретиком втрату калію. Калійзберігаючі діуретики,

наприклад спіронолактон, еплеренон, триамтерен або амілорид, добавки калію чи замінники солі, що містять калій, можуть призвести до значного підвищення калію в сироватці крові. Якщо показано супутнє застосування через підтверджену гіпокаліємію, то їх слід приймати з обережністю та з частим моніторингом рівня калію у сироватці крові.

Літій. Відомі випадки оборотного зростання концентрації літію в сироватці крові та підвищення токсичності під час супутнього прийому літію з інгібіторами АПФ та антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи телмісартан. Якщо призначення цієї комбінації вважається необхідним, під час супутнього застосування слід уважно контролювати рівень літію в сироватці крові.

Інші антигіпертензивні засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС). Клінічні дані показали, що подвійна блокада РААС за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більш високою частотою таких побічних явищ як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), порівняно із застосуванням одного лікарського засобу, що впливає на РААС.

Супутнє застосування, що потребує обережності

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Терапія НПЗЗ (зокрема ацетилсаліцилова кислота у режимі протизапального дозування, інгібітори ЦОГ-2 і неселективні НПЗЗ) можуть зменшити антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II. У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів зі зневодненням або пацієнтів літнього віку з порушеннями функції нирок) супутній прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II та лікарських засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до додаткового порушення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай є оборотною. Тому таку комбінацію слід вводити з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні вживати адекватну кількість рідини. Також необхідно забезпечити проведення ретельного контролю функції нирок на початку поєднаної терапії та протягом лікування.

Раміприл. У процесі одного дослідження одночасне застосування телмісартану і раміприлу призвело до збільшення у 2,5 раза AUC_{0-24} і C_{max} раміприлу та раміприлату. Клінічна значущість цього спостереження невідома.

Одночасне застосування, яке слід враховувати

Дигоксин. При одночасному застосуванні телмісартану і дигоксину спостерігалося середнє збільшення C_{max} дигоксину у плазмі крові (на 49 %) та мінімальної концентрації (на 20 %). На початку застосування, у разі коригування дози та припинення прийому телмісартану слід проводити моніторинг рівнів дигоксину для їх підтримання у межах терапевтичного діапазону.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Супутнє застосування, що потребує обережності

Інгібітори CYP3A4. При супутньому застосуванні інгібітора CYP3A4 еритроміцину молодим пацієнтам та дилтіазему пацієнтам літнього віку концентрація амлодипіну у плазмі крові

збільшилася відповідно на 22 % та 50 %. Однак клінічна значущість цього спостереження не визначена. Не можна виключити, що потужні інгібітори CYP3A4 (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір) можуть збільшувати концентрацію амлодипіну у плазмі крові більшою мірою, ніж дилтіазем. Амлодипін слід з обережністю застосовувати разом з інгібіторами CYP3A4. Однак не повідомляли про жодні побічні реакції, притаманні такій взаємодії.

Індуктори CYP3A4. Концентрація амлодипіну в плазмі крові може змінюватись після одночасного застосування відомих індукторів CYP3A4. Тому слід проводити моніторинг артеріального тиску і корегувати дозу з урахуванням одночасного прийому цих лікарських засобів як впродовж, так і після супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробою звичайного (*Hypericum perforatum*)).

Грейпфрут або грейпфрутовий сік. Супутнє застосування 240 мл грейпфрутового соку з разовою пероральною дозою 10 мг амлодипіну 20 здоровим добровольцям не показало значного впливу на фармакокінетичні властивості амлодипіну. Одночасне застосування амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком досі не рекомендується, оскільки у деяких пацієнтів може підвищуватися біодоступність амлодипіну, що призведе до збільшення антигіпертензивного ефекту.

Супутнє застосування, яке слід враховувати

Такролімус. Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм цієї взаємодії повністю не встановлений. Для уникнення токсичності такролімусу при застосуванні амлодипіну пацієнту, який отримує такролімус, потрібно проводити регулярний моніторинг рівня такролімусу в крові та, у разі необхідності, корекцію дозування.

Циклоспорин. Дослідження взаємодії циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводили, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалося мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0 % – 40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути необхідність моніторингу рівня циклоспорину і, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин. Одночасне тривале застосування амлодипіну зі симвастатином у дозі 80 мг призводило до збільшення розподілу симвастатину до 77 % порівняно із застосуванням симвастатину окремо. Тому пацієнтам, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Інші. Амлодипін безпечно застосовували з дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафілом, лікарськими засобами для зниження кислотності (алюмінію гідроксидом, магнію гідроксидом, симетиконом), циметидином, антибіотиками та пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами. При застосуванні комбінації амлодипіну та силденафілу кожен препарат незалежно впливав на зниження артеріального тиску.

Особливості застосування.

Вагітність. Не слід розпочинати терапію антагоністами рецепторів ангіотензину II (АРАІІ) під час вагітності. Доки тривала терапія за допомогою АРАІІ вважається потрібною, пацієнти, які планують вагітність, повинні перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, якщо встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. При підтвердженні вагітності прийом АРАІІ слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Порушення функції печінки

Телмісартан виводиться переважно із жовчю. У пацієнтів з обструктивними біліарними порушеннями або печінковою недостатністю прийом препарату може призвести до зниження кліренсу телмісартану. До того ж, як і для всіх антагоністів кальцію, у пацієнтів з порушеннями функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжується, а рекомендації щодо дозування не встановлені.

Пацієнти з обструктивними біліарними порушеннями

Прийом препарату пацієнтам з обструктивними біліарними порушеннями протипоказаний.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Пацієнтам з легким та середнім ступенем печінкової недостатності препарат Атера А слід приймати з обережністю. При тяжкій печінковій недостатності застосування препарату протипоказане.

Ангіоневротичний набряк кишечнику

Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів, які застосовували блокатори рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після відміни блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, застосування телмісартану слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Вазоренальна гіпертензія. Існує підвищений ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, якщо пацієнтів з білатеральним стенозом ниркової артерії або стенозом артерії при єдиній функціонуючій нирці лікують препаратами, що впливають на РААС.

Ниркова недостатність та трансплантація нирки. При прийомі таблеток Атера А пацієнтам із порушеннями функції нирок рекомендовано проводити періодичний моніторинг рівня калію та креатиніну в сироватці крові. Досвіду застосування препарату пацієнтам із нещодавно перенесеною трансплантацією нирки немає. Телмісартан та амлодипін не виводяться з організму за допомогою діалізу.

Внутрішньосудинна гіповолемія. Симптоматична гіпотензія, особливо після застосування першої дози, може виникнути у пацієнтів зі зниженим об’ємом циркулюючої крові та/або рівнем натрію, що виникає внаслідок надмірної терапії діуретиками, обмеження солі при надходженні з їжею, діареї або блювання. Необхідно відкоригувати такі стани перед прийомом телмісартану. При появі артеріальної

гіпотензії під час прийому препарату пацієнту слід надати горизонтальне положення та, у разі необхідності, провести внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Після стабілізації артеріального тиску лікування можна продовжити.

Подвійна блокада РААС. Існують дані, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому не рекомендується подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену.

Якщо одночасне застосування вважається абсолютно необхідним, воно має відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

Не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II пацієнтам з діабетичною нефропатією.

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 з основною хворобою нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), застосування лікарських засобів, що впливають на цю систему, асоціюється з гострою артеріальною гіпотензією, гіперазотемією, олігурією, рідко – з гострою нирковою недостатністю.

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним альдостеронізмом у цілому не реагують на лікування антигіпертензивними препаратами, що діють шляхом пригнічення РААС. Тому призначати телмісартан їм не рекомендується.

Стеноз аортального та мітрального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і інші вазодилататори, з особливою обережністю необхідно застосовувати лікарський засіб пацієнтам, у яких діагностовано стеноз аортального або мітрального клапана або обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію. При аортальному стенозі високого ступеня прийом препарату протипоказаний.

Нестабільна стенокардія, гострий інфаркт міокарда. Немає жодних даних щодо застосування препарату Атера А при нестабільній стенокардії та під час і протягом одного місяця після інфаркту міокарда.

Серцева недостатність. У процесі довготривалого плацебо-контрольованого дослідження з участю пацієнтів із серцевою недостатністю неішемічної етіології III та IV ступеня за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) застосування амлодипіну асоціювалося з підвищеною кількістю повідомлень про набряк легенів, незважаючи на відсутність значної різниці за частотою випадків погіршення серцевої недостатності порівняно з плацебо.

Пацієнти з діабетом, які лікувалися інсуліном або протидіабетичними препаратами. У таких пацієнтів при лікуванні телмісартаном може розвинутися гіпоглікемія. Тому у таких пацієнтів слід контролювати рівень глюкози; коригування дози інсуліну або протидіабетичних препаратів може бути показано при необхідності.

Гіперкаліємія. Застосування лікарських засобів, що впливають на РААС, може спричинити гіперкаліємію. Гіперкаліємія може мати летальний наслідок у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів з нирковою недостатністю, у хворих на цукровий діабет, у пацієнтів, які супутньо приймають інші лікарські засоби, що можуть підвищити рівень калію у крові, та/або у пацієнтів з інтеркурентними захворюваннями.

Перед прийняттям рішення про супутнє застосування лікарських засобів, що впливають на РААС, слід оцінити співвідношення користі/ризику.

Основними факторами ризику гіперкаліємії, які потребують уваги, є:

- Цукровий діабет, порушення функції нирок, літній вік (˃70 років).
- Комбінація з одним або більше лікарськими засобами, що впливають на РААС, та/або добавками калію. Лікарськими засобами або терапевтичними класами лікарських засобів, що можуть спровокувати гіперкаліємію, є замінники солі, що містять калій, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, гепарин, імунодепресанти (циклоспорин або такролімус) і триметоприм.
- Супутні явища, зокрема зневоднення, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, порушення функції нирок, раптове погіршення стану нирок (наприклад, інфекційні захворювання), клітинний лізис (наприклад, гостра ішемія кінцівок, рабдоміоліз, тяжка травма).

У даної категорії пацієнтів рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня калію в сироватці крові.

Інше. Як і при застосуванні інших антигіпертензивних лікарських засобів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією або ішемічною хворобою серця може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікарський засіб протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час застосування лікарського засобу Атера А підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним.

Телмісартан

Застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протипоказане у період вагітності.

Дослідження телмісартану на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Поки тривала терапія за допомогою антагоністів рецепторів ангіотензину II вважається потрібною, пацієнтки, які планують вагітність, повинні перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, що має встановлений профіль безпечності для застосування у

період вагітності. При підтвердженні вагітності прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та розпочати альтернативну терапію.

Відомо, що лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II у II і III триместрах вагітності спричиняє у людини фетотоксичність (зниження функції нирок, олігогідрамніон, ретардацію окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркову недостатність, артеріальну гіпотензію, гіперкаліємію).

Якщо антагоністи рецепторів ангіотензину II застосовували у II триместрі вагітності, рекомендується провести ультразвукове дослідження функції нирок та черепа.

Стан немовлят, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід ретельно контролювати щодо артеріальної гіпотензії.

Амлодипін

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 подовжених пологів.

Період годування груддю

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

Оскільки немає інформації про застосування телмісартану у період годування груддю, протипоказано застосовувати препарат Атера А у цей період, слід перейти на альтернативну терапію з краще встановленим профілем безпеки.

Фертильність

Даних контрольованих клінічних досліджень із застосуванням фіксованої комбінації доз або окремих компонентів препарату немає. Окремих досліджень репродуктивної токсичності із застосуванням комбінації телмісартану та амлодипіну не проводили.

У доклінічних дослідженнях не спостерігалося впливу телмісартану на чоловічу і жіночу фертильність. Аналогічно, не повідомляли про вплив амлодипіну на чоловічу і жіночу фертильність.

При застосуванні блокаторів кальцієвих каналів у доклінічних дослідженнях і дослідженнях *in vitro* спостерігалися оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїда, які можуть порушувати процес запліднення. Клінічної значущості не було встановлено.

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

Даний лікарський засіб має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами. Пацієнтів слід проінформувати, що під час лікування можливі такі побічні реакції як синкопе, сонливість, запаморочення або вертиго. Тому рекомендується дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або роботі з іншими

механізмами. Якщо пацієнти мають такі побічні реакції, їм слід уникати потенційно небезпечних робіт, таких як керування автомобілем або робота з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Препарат Атера А можна приймати незалежно від вживання їжі. Рекомендується запивати таблетки невеликою кількістю рідини.

Дозування

Рекомендована доза препарату Атера А становить 1 таблетку на добу.

Максимальна рекомендована доза – 1 таблетка Атера А 80 мг/10 мг на добу. Препарат Атера А призначений для довготривалого лікування.

Не рекомендується застосування амлодипіну з грейпфрутом або грейпфрутовим соком, оскільки біодоступність може підвищитись у деяких пацієнтів, що призведе до збільшення антигіпертензивного ефекту.

Додаткова терапія

Таблетки Атера А 80 мг/10 мг можна приймати пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно не контролюється за допомогою таблеток Атера А 40 мг/10 мг або таблеток Атера А 80 мг/5 мг.

Таблетки Атера А 80 мг/5 мг можна приймати пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно не контролюється за допомогою таблеток Атера А 40 мг/5 мг.

Таблетки Атера А 40 мг/10 мг можна приймати пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно не контролюється амлодипіном 10 мг.

Таблетки Атера А 40 мг/5 мг можна приймати пацієнтам, у яких артеріальний тиск адекватно не контролюється амлодипіном 5 мг.

Титрування окремих доз компонентів (амлодипіну та телмісартану) рекомендується перед переходом до фіксованої комбінації. Якщо клінічно показано, можна розглянути питання прямого переходу з монотерапії на фіксовану комбінацію.

Пацієнтів, які приймали 10 мг амлодипіну і які мали будь-які побічні реакції, що обмежують дозу, наприклад набряк, можна перевести на прийом таблеток Атера А 40 мг/5 мг 1 раз на добу щоденно, знижуючи дозу амлодипіну без зменшення загальної очікуваної антигіпертензивної відповіді.

Замісна терапія

Пацієнти, які приймають телмісартан та амлодипін окремими таблетками, замість цього можуть приймати препарат Атера А, який містить відповідні дози зазначених компонентів в одній таблетці, 1 раз на добу щоденно, наприклад, для зручності або дотримання режиму лікування.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Не потрібно коригувати дози для пацієнтів літнього віку. Існує обмежена інформація про застосування препарату пацієнтам літнього віку.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Не потрібно коригувати дози для пацієнтів з легкими та помірними порушеннями функції нирок. Досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, обмежений. Таким пацієнтам слід застосовувати препарат Атера А з обережністю, оскільки амлодипін та телмісартан не виводяться з організму за допомогою діалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з легкими та помірними порушеннями функції печінки. Доза телмісартану не повинна перевищувати 40 мг на добу. Застосування препарату протипоказане пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю.

Діти.

Не застосовувати у педіатричній практиці. Безпека та ефективність застосування препарату дітям віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми. Очікувані ознаки та симптоми передозування відповідають посиленим фармакологічним ефектам. Найбільш вираженими проявами передозування телмісартаном вважають артеріальну гіпотензію і тахікардію; також повідомляли про брадикардію, запаморочення, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та гостру ниркову недостатність.

Передозування амлодипіном може призвести до надмірного розширення периферичних судин і, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомляли про виражену і, можливо, подовжену системну гіпотензію, включаючи шок із летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів 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. За станом пацієнта слід ретельно спостерігати, лікування повинно бути симптоматичним та підтримуючим. Терапевтичні заходи залежать від часу, що минув після застосування препарату, та тяжкості симптомів. Запропоновані заходи включають стимуляцію блювання та/або промивання шлунка. Активоване вугілля може бути корисним при передозуванні як телмісартаном, так і амлодипіном.

Потрібно постійно перевіряти рівень електролітів та креатиніну в сироватці крові. При появі артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтальне положення, піднявши нижні кінцівки, швидко провести коригування об’єму крові та сольового балансу. Необхідно проводити підтримуючу терапію. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути ефективним для усунення ефектів блокади кальцієвих каналів. Телмісартан і амлодипін не

виводяться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції розподілені за частотою наступним чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (від ≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних).

У кожній групі за частотою побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня проявів.

Класифікація за системами та органами	Атера А	Телмісартан	Амлодипін
Інфекції та інвазії			
Нечасто		інфекції верхніх дихальних шляхів, включаючи фарингіт і синусит, інфекції сечовивідних шляхів, включаючи цистит	
Рідко	цистит	сепсис, включаючи летальний наслідок[1]	
З боку крові та лімфатичної системи			
Нечасто		анемія	
Рідко		тромбоцитопенія, еозинофілія	
Дуже рідко			лейкоцитопенія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи			
Рідко		підвищена чутливість, анафілактична реакція	
Дуже рідко			підвищена чутливість
Порушення метаболізму та травлення			
Нечасто		гіперкаліємія	
Рідко		гіпоглікемія (у пацієнтів із цукровим діабетом)	
Дуже рідко			гіперглікемія
Психічні порушення			
Нечасто			зміна настрою
Рідко	депресія, тривожність, безсоння		сплутаність свідомості
З боку нервової системи			
Часто	запаморочення		
Нечасто	сонливість, мігрень, головний біль, парестезія		
Рідко	синкопе, периферична нейропатія, гіпестезія, дисгевзія, тремор		

Дуже рідко			екстрапірамідний синдром
З боку органів зору			
Нечасто			порушення зору
Рідко		розлади зору	
З боку органів слуху та рівноваги			
Нечасто	вертиго		шум у вухах
З боку серцевої системи			
Нечасто	брадикардія, посилене серцебиття		
Рідко		тахікардія	
Дуже рідко			інфаркт міокарда, аритмія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь
З боку судинної системи			
Нечасто	артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія, припливи		
Дуже рідко			васкуліт
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
Нечасто	кашель	задишка	задишка, риніт
Дуже рідко	інтерстиціальна хвороба легень[3]		
З боку шлунково-кишкового тракту			
Нечасто	абдомінальний біль, діарея, нудота	метеоризм	порушення перистальтики кишечнику
Рідко	блювання, гіпертрофія ясен, диспепсія, сухість у роті	дискомфорт у шлунку	
Дуже рідко			панкреатит, гастрит
З боку печінки та жовчовивідних шляхів			
Рідко		порушення функції печінки, розлад функції печінки[2]	
Дуже рідко			гепатит, жовтяниця, підвищення рівня ферментів печінки (у більшості випадків є наслідком холестазу)
З боку шкіри та підшкірної клітковини			
Нечасто	свербіж	гіпергідроз	алопеція, пурпура, знебарвлення шкіри, гіпергідроз
Рідко	екзема, еритема, висипання	ангіоневротичний набряк (з летальним наслідком), медикаментозне висипання, токсичне шкірне висипання, кропив’янка	

Дуже рідко			ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив’янка, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, фоточутливість
Частота невідома			токсичний епідермальний некроліз
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини			
Нечасто	артралгія, спазми м’язів (спазми у ногах), міалгія		
Рідко	біль у спині, біль у кінцівках (біль у ногах)	біль у сухожиллі (симптоми, схожі на прояви тендиніту)	
З боку нирок та сечовивідних шляхів			
Нечасто		порушення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність	порушення сечовипускання, полакіурія
Рідко	ніктурія		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			
Нечасто	еректильна дисфункція		гінекомастія
Загальні порушення та реакції у місці введення			
Часто	периферичний набряк		
Нечасто	астенія, біль у грудях, втома, набряк		біль
Рідко	нездужання	грипоподібне захворювання	
За дослідженнями			
Нечасто	підвищений рівень ферментів печінки	підвищення рівня креатиніну у крові	збільшення маси тіла, зменшення маси тіла
Рідко	підвищений рівень сечової кислоти у крові	підвищення рівня креатинфосфокінази у крові, зниження рівня гемоглобіну	

[1]: явище може бути випадковим або пов’язаним із невідомим на даний час механізмом;
[2]: більшість випадків порушення функції печінки/захворювань печінки спостерігалися при застосуванні препарату у постмаркетинговий період у пацієнтів-японців; у таких пацієнтів частіше за інших спостерігалися такі побічні реакції;
[3]: при застосуванні телмісартану у постмаркетинговому періоді повідомляли про випадки інтерстиціальної хвороби легень (переважно інтерстиціальна пневмонія та еозинофільна пневмонія).
Опис окремих побічних реакцій:
повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику після застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють

важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров’я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод «Польфарма» С. А., Польща/

Pharmaceutical Works «Polpharma» S. A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польща/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.