



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТЕЛДИПИН®

Торговое название препарата: Телдипин®

Действующие вещества (МНН): телмисартан/амлодипин

Лекарственная форма: таблетки

Состав:

1 таблетка содержит:

Первый слой

активное вещество: телмисартан 40 мг или 80 мг;

вспомогательные вещества: меглюмин, натрия гидроксид, повидон К30, лактозы моногидрат, сорбитол, краситель железа (II) оксид желтый (E172), магния стеарат, натрия стеарилфумарат.

Второй слой

активное вещество: амлодипина безилат 6,94 мг или 13,87 мг, что эквивалентно амлодипину 5 мг или 10 мг;

вспомогательные вещества: маннитол, кремния диоксид коллоидный безводный, стеариновая кислота.

Описание

Таблетки, 40 мг/5 мг: овальные, слегка двояковыпуклые двухслойные таблетки. Одна сторона таблетки коричневатого-желтого цвета с мраморностью, другая сторона таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой К3.

Таблетки, 40 мг/10 мг: овальные, слегка двояковыпуклые двухслойные таблетки. Одна сторона таблетки коричневатого-желтого цвета с мраморностью, другая сторона таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой К2.

Таблетки, 80 мг/5 мг: овальные, слегка двояковыпуклые двухслойные таблетки. Одна сторона таблетки коричневатого-желтого цвета с мраморностью, другая сторона таблетки белого или почти белого цвета.

Таблетки, 80 мг/10 мг: овальные, слегка двояковыпуклые двухслойные таблетки. Одна сторона таблетки коричневатого-желтого цвета с мраморностью, другая сторона таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой К1.

Фармакотерапевтическая группа: Гипотензивное комбинированное средство (ангиотензина II рецепторов антагонист + блокатор «медленных» кальциевых каналов).

Код АТХ: C09DB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Комбинированный препарат Телдипин® содержит два гипотензивных вещества: антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) – телмисартан и блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное дигидропиридина – амлодипин.

Комбинация этих веществ обладает аддитивным антигипертензивным действием, снижая АД в большей степени, чем каждый компонент в отдельности. Принимаемый 1 раз в сутки, приводит к эффективному и устойчивому снижению АД в течение 24 часов.

Амлодипин

Амлодипин – производное дигидропиридина, относится к классу БМКК. Ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым расслабляющим воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и снижению АД.

У пациентов с артериальной гипертензией прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в течение 24 часов. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем, развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

У пациентов с артериальной гипертензией и нормальной функцией почек применение амлодипина терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления сосудов почек, повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и эффективного кровотока плазмы в почках без изменения фильтрации или протеинурии.

Амлодипин не оказывает неблагоприятных метаболических эффектов и не влияет на концентрацию липидов плазмы крови. В связи с этим препарат может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Применение амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью не сопровождается отрицательным инотропным действием (не снижается толерантность к физической нагрузке, не снижается фракция выброса левого желудочка).

Телмисартан

Телмисартан – специфический АРА II (тип AT₁), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу AT₁-рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан связывается только с подтипом AT₁-рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к AT₂-рецептору. Снижает концентрацию альдостерона, не ингибирует активность ренина в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) или кининазу II – фермент, который также разрушает брадикинин. Поэтому усиление вызываемых брадикинином нежелательных реакций не ожидается.

В дозе 80 мг телмисартан полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3-х часов после первого приема телмисартана. Действие препарата сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов. Выраженное антигипертензивное действие обычно развивается через 4-8 недель после регулярного приема.

Телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД у пациентов с артериальной гипертензией, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

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

Частота развития сухого кашля была значительно ниже у пациентов, получавших телмисартан в сравнении с применением ингибиторов АПФ.

Фармакокинетика

Комбинация фиксированных доз амлодипина и телмисартана

Величина и скорость абсорбции амлодипина и телмисартана при применении их в составе комбинированного препарата существенно не отличается от таковой при применении их в качестве монопрепаратов.

Амлодипин

Всасывание

Амлодипин хорошо всасывается при приеме внутрь в терапевтических дозах и достигает C_{max} через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Результаты исследований в условиях *in vitro* показали, что примерно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Амлодипин в значительной степени (примерно на 90%) метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов.

Выведение

Выведение амлодипина из плазмы крови происходит двухфазно, период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 30-50 часов. Стабильная концентрация в плазме крови достигается после постоянного приема препарата в течение 7-8 дней. Амлодипин выводится почками как в неизмененном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%).

Телмисартан

Всасывание

При приеме внутрь телмисартан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Абсолютная биодоступность – 50%. При приеме одновременно с пищей снижение значения 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.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови > 99,5% (в основном с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином). Среднее значение кажущегося объема распределения в равновесном состоянии – 500 л.

Метаболизм

Метаболизируется телмисартан путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет более 20 часов. Значения C_{max} и, в меньшей степени, AUC увеличиваются непропорционально величине дозы. Данных о клинически существенной кумуляции телмисартана не имеется. Выводится через кишечник в неизмененном виде, выведение почками – менее 1%. Общий плазменный клиренс высокий (приблизительно 1000 мл/мин) по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению значений AUC и $T_{1/2}$.

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста и молодых пациентов не отличается.

Нарушение функции почек

Фармакокинетика амлодипина у пациентов с нарушениями функции почек существенно не изменяется.

Телмисартан связывается с белками плазмы крови и не удаляется при гемодиализе у пациентов с почечной недостаточностью. Концентрация телмисартана в плазме крови у пациентов с почечной недостаточностью повышается вдвое. Однако у пациентов, находящихся на гемодиализе, отмечаются более низкие концентрации телмисартана, $T_{1/2}$ не изменяется.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижался, что приводило к увеличению значения AUC примерно на 40-60%.

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.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (для пациентов, АД которых недостаточно контролируется амлодипином или телмисартаном в монотерапии).

Артериальная гипертензия (для пациентов, которым показана комбинированная терапия).

Пациентам с артериальной гипертензией, получающим амлодипин и телмисартан в виде отдельных таблеток в качестве замены данной терапии.

Способ применения и дозы

Внутрь, 1 раз в сутки, вне зависимости от времени приема пищи.

Препарат Телдипин® может назначаться:

- пациентам, получающим те же дозы амлодипина и телмисартана в виде отдельных таблеток, для удобства терапии и увеличения приверженности лечению.
- пациентам, у которых применение только амлодипина или только телмисартана не приводит к адекватному контролю АД. Пациенты, принимающие амлодипин в дозе 10 мг, у которых отмечаются нежелательные реакции, ограничивающие прием препарата, например, периферические отеки, могут быть переведены на препарат Телдипин® в дозе 40 мг/5 мг 1 раз в сутки, что позволит уменьшить дозу амлодипина, но не снизит общее ожидаемое антигипертензивное действие.
- для лечения артериальной гипертензии: терапия может начинаться с применения препарата Телдипин® в том случае, когда предполагается, что достижение контроля АД с помощью какого-либо одного препарата маловероятно. Обычная начальная доза препарата Телдипин® составляет 40 мг/5 мг 1 раз в сутки. Пациенты, которым необходимо более значимое снижение АД, могут начинать прием препарата Телдипин® в дозе 80 мг/5 мг 1 раз в сутки.

Если, по крайней мере, через 2 недели лечения потребуется дополнительное снижение АД, доза препарата Телдипин® может быть постепенно увеличена до максимальной дозы 80 мг/10 мг 1 раз в сутки.

Препарат Телдипин® может применяться вместе с другими гипотензивными препаратами.

Особые группы пациентов

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек, в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе, изменений режима дозирования не требуется. Амлодипин и телмисартан не удаляются из организма при проведении гемодиализа.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) препарат Телдипин® должен применяться с осторожностью. Доза телмисартана не должна превышать 40 мг 1 раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

При применении препарата Телдипин® у пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Препарат Телдипин® не следует назначать детям и подросткам младше 18 лет, так как отсутствуют данные об эффективности и безопасности применения амлодипина и телмисартана у данных групп пациентов как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии.

Побочные действия

Наиболее распространенные нежелательные реакции включают головокружение и периферические отеки. Серьезный обморок может возникнуть в редких случаях (менее 1 случая на 1000 пациентов).

Нежелательные реакции, зарегистрированные на основании опыта применения амлодипина и телмисартана, применяемых в качестве монотерапии, и при их одновременном применении, представлены в соответствии с классификацией нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нежелательные реакции распределены по органам и системам в соответствии с классификацией MedDRA.

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Телмисартан/амлодипин	Амлодипин	Телмисартан
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции мочевыводящих путей (включая цистит)	-	-	Нечасто
	Инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит и синусит	-	-	Нечасто
	Сепсис, в том числе с летальным исходом	-	-	Редко
	Цистит	Редко	-	-
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	-	-	Нечасто
	Эозинофилия	-	-	Редко
	Лейкопения	-	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	-	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы	Повышенная чувствительность	-	Очень редко	Редко
	Анафилактическая реакция	-	-	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперкалиемия	-	-	Нечасто
	Гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом).	-	-	Редко
	Гипергликемия	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны психики	Лабильность настроения	-	Нечасто	-
	Спутанность сознания	-	Редко	-
	Депрессия	Редко	-	-

Нарушения со стороны нервной системы	Беспокойство	Редко	-	-
	Бессонница	Редко	-	-
	Головокружение	Часто	-	-
	Сонливость	Нечасто	-	-
	Мигрень, Головная боль	Нечасто	-	-
	Парестезия	Нечасто	-	-
	Обморок	Редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Редко	-	-
	Гипестезия	Редко	-	-
	Дистевзия	Редко	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Тремор	Редко	-	-
	Экстрапирамидный синдром	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	-	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Шум в ушах	-	Нечасто	-
	Вертиго	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны сердца	Брадикардия	Нечасто	-	-
	Ощущение сердцебиения	Нечасто	-	-
	Тахикардия	-	-	Редко
	Инфаркт миокарда, Нарушения ритма сердца, Желудочковая тахикардия, Фибрилляция предсердий	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны сосудов	Артериальная гипотензия, Ортостатическая гипотензия	Нечасто	-	-

		Ощущение «приливов»	Нечасто	-	-
		Васкулит	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка	Редко	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Ринит	-	Нечасто	-	-
	Кашель	Нечасто	-	-	-
	Интерстициальное заболевание легких	Очень редко	-	-	-
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Изменение ритма дефекации	-	Нечасто	-	-
	Метеоризм	-	-	-	Нечасто
	Боль в животе	Нечасто	-	-	-
	Диарея	Нечасто	-	-	-
	Тошнота	Нечасто	-	-	-
	Рвота	Редко	-	-	-
	Гипертрофия десен	Редко	-	-	-
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Редко	-	-	-
	Дискомфорт в области желудка	-	-	-	Редко
	Панкреатит	-	Очень редко	-	-
	Гастрит	-	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушения функции печени	-	-	-	Редко
	Патология печени	-	-	-	Редко
	Гепатит	-	Очень редко	-	-
	Желтуха	-	Очень редко	-	-
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз (главным образом, отражающих	-	Очень редко	-	-

	холестаз)			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Гипергидроз	-	Нечасто	Нечасто
	Алоpecia	-	Нечасто	-
	Пурпура	-	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	-	Нечасто	-
	Кожный зуд	Нечасто	-	-
	Ангioneвротический отек (с летальным исходом), Лекарственная сыпь, Токсическая сыпь	-	-	Редко
	Экзема, эритема	Редко	-	-
	Ангioneвротический отек	-	Очень редко	-
	Крапивница	-	Очень редко	Редко
	Реакции фотосенсибилизации	-	Очень редко	-
	Мультиформная эритема	-	Очень редко	-
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	-
	Эксфолиативный дерматит	-	Очень редко	-
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Нечасто	-	-
	Спазмы мышц (судороги икроножных мышц)	Нечасто	-	-
	Миалгия	Нечасто	-	-
	Боль в нижних конечностях, боль в спине	Редко	-	-
	Боль в сухожилиях (тендинитоподобные симптомы)	-	-	Редко

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания	-	Нечасто	-
	Поллакиурия (учащенное мочеиспускание).	-	Нечасто	-
	Нарушения функции почек, включая ОПН	-	-	Нечасто
	Никтурия	Редко	-	-
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Гинекомастия	-	Нечасто	-
	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	-
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Периферические отеки	Часто	-	-
	Боль	-	Нечасто	-
	Астения	Нечасто	-	-
	Боль в грудной клетке	Нечасто	-	-
	Усталость	Нечасто	-	-
	Отеки	Нечасто	-	-
	Недомогание	-	Редко	-
Лабораторные и инструментальные данные	Гриппоподобный синдром	-	-	Редко
	Увеличение массы тела, снижение массы тела	-	Нечасто	-
	Повышение концентрации креатинина в плазме крови	-	-	Нечасто
	Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	Нечасто	-	-
	Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови	-	-	Редко
	Снижение гемоглобина	-	-	Редко

	Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови	Редко	-	-
--	---	-------	---	---

Дополнительная информация в отношении отдельных компонентов

Нежелательные реакции, ранее сообщавшиеся при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или телмисартана), могут усиливаться при применении их комбинации, даже если они не наблюдались в клинических исследованиях или в пострегистрационном периоде.

Дополнительная информация о комбинации компонентов

Периферические отеки – дозозависимая нежелательная реакция на применение амлодипина – наблюдались у пациентов, которые получали комбинацию амлодипина и телмисартана, реже, чем у пациентов, получавших только амлодипин.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина и/или телмисартану, а также к любому из вспомогательных веществ (см. раздел «Состав»).
- Непереносимость фруктозы, галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.
- Беременность и период лактации.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Обструктивные заболевания желчевыводящих путей.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.).
- Обструкция выходящего тракта левого желудочка (включая аортальный стеноз тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Нарушения функции печени тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, ишемическая болезнь сердца (ИБС) с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после него), нестабильная стенокардия, аортальный стеноз, митральный стеноз, идиопатическая гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП), артериальная гипотензия, синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки, нарушение функции почек легкой и средней степени тяжести, состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует), снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты, гипонатриемия, гиперкалиемия, нарушение функции печени легкой и средней степени тяжести.

Лекарственные взаимодействия

Взаимодействий между амлодипином и телмисартаном в клинических исследованиях не выявлено. Специальных исследований лекарственных взаимодействий комбинации амлодипина и телмисартана с другими препаратами не проводилось.

Комбинация действующих веществ

Другие гипотензивные средства

При одновременном применении с другими гипотензивными препаратами антигипертензивное действие препарата Телдипин® может усиливаться.

Препараты, способные снижать АД

Можно ожидать, что некоторые препараты, например, баклофен, амифостин, нейролептики и антидепрессанты благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать антигипертензивное действие всех гипотензивных средств, включая комбинированный препарат Телдипин®. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться при применении этанола.

Кортикостероиды (системное применение)

Возможно уменьшение антигипертензивного действия.

Амлодипин

Одновременное применение, требующее соблюдения мер предосторожности

Ингибиторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении с ингибитором изофермента CYP3A4 (эритромицином) у молодых пациентов и с дилтиаземом у пациентов пожилого возраста концентрация амлодипина в плазме крови возрастала на 22% и 50% соответственно. Однако клиническая значимость этого наблюдения не ясна.

Нельзя исключить, что более активные ингибиторы изофермента CYP3A4 (такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут увеличивать концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Амлодипин следует применять с осторожностью одновременно с ингибиторами изофермента CYP3A4. Однако никаких нежелательных эффектов, связанных с таким взаимодействием, отмечено не было.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может варьировать. Таким образом, необходимо контролировать АД и регулировать дозу во время и после сопутствующего лечения, особенно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного).

Грейпфрут и грейпфрутовый сок

Одновременное применение у 20 здоровых добровольцев 240 мл сока грейпфрута с однократной дозой амлодипина 10 мг, принимавшейся внутрь, не приводило к существенному влиянию на фармакокинетические свойства амлодипина.

Одновременное применение препарата Телдипин® с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, так как у некоторых пациентов в результате повышения биодоступности амлодипина может усиливаться антигипертензивное действие.

Амиодарон и хинидин

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.

Одновременное применение, которое следует принимать во внимание

Такролимус

Существует риск повышения концентраций такролимуса при его одновременном применении с амлодипином, но фармакокинетический механизм этого взаимодействия до конца не изучен. Во избежание токсичности такролимуса применение амлодипина у

пациентов, получающих такролимус, требует мониторинга концентраций такролимуса и коррекции дозы такролимуса, когда это необходимо.

Циклоспорин

Не проводились исследования лекарственных взаимодействий циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почек, у которых наблюдалось переменное увеличение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем 0-40%). Необходимо рассмотреть вопрос о контроле концентраций циклоспорина у пациентов, перенесших трансплантацию почек, получающих амлодипин, а также уменьшить дозы циклоспорина, если это необходимо.

Симвастатин

Одновременное применение амлодипина с симвастатином в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина до 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг в сутки.

Препараты кальция

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

Препараты лития

При одновременном применении БМКК (для амлодипина данные отсутствуют) с препаратами лития возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Другие препараты

Установлена безопасность одновременного применения амлодипина с дигоксином, варфарином, аторвастатином, силденафилом, антацидными лекарственными препаратами (гидроксид алюминия, гидроксид магния, симетикон), циметидином, антибиотиками и пероральными гипогликемическими лекарственными препаратами.

При одновременном применении амлодипина и силденафила показано, что каждый препарат оказывал независимое антигипертензивное действие.

Одновременное применение амлодипина с циметидином не оказывало существенного влияния на фармакокинетику амлодипина. Одновременное применение амлодипина с аторвастатином, дигоксином, варфарином или циклоспорином существенно не влияло на фармакокинетику или фармадинамику этих препаратов.

Ингибиторы механизической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию

Телмисартан

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Двойная блокада РААС (например, одновременное применение ингибиторов АПФ или алискирена, прямого ингибитора ренина с АРА II) не рекомендуется из-за возможного нарушения функции почек (включая ОПН).

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение не рекомендовано

Калийсберегающие диуретики и заменители соли, содержащие калий

АРА II, такие как телмисартан, снижают потери калия, вызванные применением диуретиков. Применение калийсберегающих диуретиков, например, спиронолактона, эплеренона, триамтерена или амилорида, препаратов калия или калийсодержащих

заменителей соли, может привести к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови. Если их одновременное применение необходимо в связи с наличием зарегистрированной гипокалиемии, то проводить лечение следует с осторожностью и с частым контролем содержания калия в сыворотке крови. Если сопутствующее применение показано в связи с документированной гипокалиемией, эти препараты следует применять с осторожностью и регулярно контролировать сывороточное содержание калия.

Препараты лития

Отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови, сопровождающееся токсическими явлениями, при приеме ингибиторов АПФ. В редких случаях подобные изменения зарегистрированы при назначении АРА II, в частности, телмисартана. При одновременном назначении препаратов лития и АРА II рекомендуется проводить определение концентрации лития в плазме крови.

Другие гипотензивные средства

Возможно усиление антигипертензивного действия. В одном исследовании при комбинированном применении телмисартана и *рамиприла* наблюдалось повышение AUC_{0-24} и C_{max} *рамиприла* и *рамиприлата* в 2,5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

Одновременное применение, требующее соблюдения мер предосторожности

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства), ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП могут снизить выраженность антигипертензивного эффекта АРА II.

У некоторых пациентов с почечной недостаточностью (например, пациенты с обезвоживанием или пациенты пожилого возраста с почечной недостаточностью) одновременное применение АРА II и лекарственных препаратов, которые подавляют активность ЦОГ, может привести к дополнительному ухудшению функции почек, включая возможное развитие ОПН; эти эффекты, как правило, обратимы. Поэтому данную комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пациентов пожилого возраста. Необходимо обеспечить пациентам адекватную гидратацию, при этом следует контролировать функцию почек после начала одновременного применения данных лекарственных препаратов и периодически впоследствии.

Одновременное применение, которое следует принимать во внимание

Дигоксин

При одновременном применении телмисартана с дигоксином наблюдалось увеличение медианы C_{max} дигоксина (49%) и остаточной концентрации дигоксина (20 %). При иницировании, коррекции доз и отмене телмисартана следует контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови.

Особые указания

Амлодипин

Сердечно-сосудистые заболевания

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

При остром инфаркте миокарда применение амлодипина возможно только после стабилизации показателей гемодинамики.

В редких случаях у пациентов с ИБС (особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии после начала применения БМКК или после увеличения их дозировки.

Хотя в целом БМКК следует с осторожностью применять у пациентов с ХСН, амлодипин в кратко- и долгосрочных клинических исследованиях не увеличивал смертность или частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН. На фоне

применения амлодипина у пациентов с ХСН (III и IV функционального класса по классификации NYHA) ишемического генеза отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков прогрессирования сердечной недостаточности.

Аортальный стеноз, митральный стеноз, ГОКМП

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, амлодипин следует с осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или ГОКМП. У пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (включая аортальный стеноз тяжелой степени) применение препарата противопоказано.

Синдром «отмены»

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата. Амлодипин не предотвращает развитие синдрома «отмены» при резком прекращении приема бета-адреноблокаторов.

Периферические отеки

Незначительно или умеренно выраженные периферические отеки были наиболее частым нежелательным явлением, зарегистрированным при применении амлодипина в клинических исследованиях. Частота возникновения периферических отеков возрастает с увеличением дозы (при применении амлодипина в дозе 2,5 мг, 5 мг и 10 мг в сутки отеки возникали соответственно у 1,8%, 3 % и 10,8% пациентов). Следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением амлодипина, от симптомов прогрессирования левожелудочковой сердечной недостаточности.

Нарушение функции печени

Контролируемые исследования у пациентов с нарушением функции печени не проводились. У небольшого количества пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести отмечено увеличение $T_{1/2}$ амлодипина. Пациенты с печеночной недостаточностью при необходимости применения амлодипина должны находиться под наблюдением врача. В некоторых случаях (например, при печеночной недостаточности средней степени) рекомендуется применение более низкой начальной дозы амлодипина (2,5 мг в сутки).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс амлодипина. В клинических исследованиях частота НЯ у пациентов в возрасте > 65 лет была примерно на 6% выше, чем у более молодых пациентов. Изменение доз амлодипина не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Прочее

В период терапии амлодипином необходимо контролировать массу тела и потребление поваренной соли, показано назначение соответствующей диеты.

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

Телмисартан

Беременность

Применение АРА II не следует начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда продолжение лечения не считается необходимым, у пациенток, планирующих беременность, эти лекарственные препараты должны быть заменены на альтернативные антигипертензивные лекарственные препараты, которые имеют изученный профиль безопасности для применения во время беременности. В случае, когда диагностируется беременность, лечение АРА II следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативное лечение.

Реноваскулярная артериальная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки, принимающих лекарственные препараты, влияющие на РААС, существует повышенный риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

Двойная блокада РААС

Имеются данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена увеличивает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая ОПН). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендована.

Если двойная блокада РААС считается необходимой, ее следует проводить только под наблюдением специалиста и при условии тщательного контроля функции почек, концентрации электролитов и АД.

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

Одновременное применение ингибиторов АПФ и АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Другие состояния, характеризующиеся активацией РААС

В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с ХСН или заболеваниями почек, в том числе при стенозе почечных артерий) назначение препаратов, влияющих на нее, может сопровождаться развитием острой артериальной гипотензии, гиперазотемии, олигурии, и, в редких случаях, ОПН.

Печеночная недостаточность

Телмисартан не должен применяться у пациентов с холестазом, непроходимостью желчных путей или нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку телмисартан выводится, главным образом, с желчью. Предполагается, что у таких пациентов снижен печеночный клиренс телмисартана.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом гипотензивные лекарственные препараты, механизм действия которых состоит в ингибировании РААС, как правило, неэффективны. Таким образом, применение телмисартана в таких случаях не рекомендуется.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом с дополнительным сердечно-сосудистым риском (т. е. с сопутствующей ИБС) риски развития фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти могут быть увеличены при лечении гипотензивными средствами, такими как АРА II и ингибиторы АПФ.

При применении телмисартана у пациентов с сахарным диабетом, получающих инсулин или другие гипогликемические препараты, может возникнуть гипогликемия. Поэтому у таких пациентов следует рассмотреть возможность проведения надлежащего мониторинга концентрации глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы инсулина или гипогликемических лекарственных препаратов, если это необходимо.

Гиперкалиемия

Во время лечения лекарственными препаратами, которые влияют на РААС, особенно при наличии нарушений функции почек и/или сердечной недостаточности, может возникать гиперкалиемия. Гиперкалиемия может быть фатальной у пациентов пожилого возраста, у пациентов с почечной недостаточностью, у пациентов с сахарным диабетом, у пациентов, которые одновременно получают другие лекарственные препараты, которые могут

повышать содержание калия в сыворотке крови, и/или у пациентов с интеркуррентными событиями.

Прежде чем рассматривать возможность одновременного применения лекарственных препаратов, которые влияют на РААС, необходимо оценить соотношение польза-риск.

Основными факторами риска развития гиперкалиемии являются:

- сахарный диабет, нарушение функции почек, возраст (> 70 лет);
- комбинация с одним или несколькими другими лекарственными препаратами, которые влияют на РААС и/или пищевыми добавками, содержащими калий. Лекарственные препараты или терапевтические классы лекарственных препаратов, которые могут спровоцировать развитие гиперкалиемии, представляют собой соли, содержащие калий, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, АРА II, НПВП (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, иммунодепрессанты (циклоsporин или такролимус) и триметоприм;
- интеркуррентные события, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз, ухудшение функции почек, внезапное ухудшение состояния почек (например, инфекционные заболевания), клеточный лизис (например, ишемия конечности, рабдомиолиз, обширная травма).

У данных пациентов следует тщательно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Амлодипин/телмисартан

Печеночная недостаточность

Препарат Телдипин® у пациентов с печеночной недостаточностью следует применять с осторожностью.

Нарушения функции почек и состояния после трансплантации почки

Опыт применения комбинированного препарата, содержащего амлодипин и телмисартан, у пациентов, которым была недавно проведена трансплантация почки, отсутствует. Амлодипин и телмисартан не удаляются при гемодиализе. Пациентам с нарушениями функции почек рекомендуется периодический контроль содержания калия и концентрации креатинина в сыворотке крови.

Сниженный ОЦК и/или гипонатриемия

Вследствие ограничения потребления поваренной соли, интенсивной терапии диуретическими средствами, диареи или рвоты может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Перед применением препарата Телдипин® такие состояния требуют коррекции. Если артериальная гипотензия возникает на фоне применения препарата Телдипин®, пациента необходимо положить на спину и, если необходимо, следует назначить внутривенное введение физиологического раствора. Лечение может быть продолжено после стабилизации АД.

Стеноз аортального и митрального клапанов, ГОКМП

У пациентов с аортальным или митральным стенозом или при ГОКМП применение препарата Телдипин® также как и других вазодилататоров, требует особой осторожности.

Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда

Нет данных о применении препарата Телдипин® у пациентов с нестабильной стенокардией, в остром периоде и в течение одного месяца после инфаркта миокарда.

Прочее

Выраженное снижение АД у пациентов с ишемической кардиомиопатией или ИБС может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Препарат Телдипин® эффективен при лечении пациентов негроидной расы (в этой популяции обычно снижена активность ренина в плазме крови).

Специальная информация по вспомогательным веществам

В состав препарата Телдипин® наряду с другими вспомогательными веществами входят сорбитол и лактозы моногидрат (см. раздел «Состав»), в связи с чем его применение

противопоказано у пациентов с непереносимостью фруктозы, галактозы, дефицитом лактазы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Применение при беременности и период лактации

Препарат Телдипин® противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Специальных исследований комбинированного препарата амлодипина и телмисартана во время беременности и в период грудного вскармливания не проводилось. Эффекты, связанные с приемом отдельных компонентов препарата, описаны ниже.

Беременность

Амлодипин

Имеющиеся ограниченные данные в отношении воздействия амлодипина или других БМКК не указывают на наличие отрицательных влияний на плод. Однако возможен риск замедления родовой деятельности.

Телмисартан

Применение АРА II противопоказано во время беременности. При диагностировании беременности прием телмисартана следует немедленно прекратить. При необходимости должна применяться альтернативная терапия.

Доклинические исследования телмисартана не выявили тератогенных свойств, но установили наличие фетотоксичности. Известно, что применение АРА II в течение II и III триместров беременности оказывает фетотоксическое действие (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации черепа плода), а также наблюдается неонатальная токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия и гиперкалиемия).

При планировании беременности АРА II должны заменяться на другие гипотензивные средства с установленным профилем безопасности при беременности (если только продолжение применения АРА II не считается необходимым).

Если АРА II применяются во время беременности, то, начиная со II триместра беременности, рекомендуется проведение УЗИ с целью контроля функции почек и состояния черепа плода.

Новорожденные, матери которых получали АРА II, должны тщательно наблюдаться в отношении развития артериальной гипотензии.

Период лактации

Амлодипин

Амлодипин выделяется в женское грудное молоко. У женщин, страдающих артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получающих амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки, среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (средняя суточная доза амлодипина и доза в зависимости от массы тела составили 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко, составляет 4,17 мкг/кг.

Применение амлодипина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения препарата Телдипин® в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Телмисартан

Специальных исследований о выделении телмисартана с грудным молоком у женщин не проводилось. В исследованиях на животных выявлено, что телмисартан выделяется с молоком лактирующих животных. Учитывая возможные неблагоприятные реакции, решение о продолжении кормления грудью или об отмене терапии должно приниматься с учетом ее значимости для матери.

Влияние на фертильность

Исследований влияния на фертильность человека не проводилось.

У некоторых пациентов, получавших БМКК, были обнаружены биохимические изменения в головке сперматозоидов. Однако в настоящее время нет достаточных клинических данных относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность. В исследовании на крысах были выявлены нежелательные влияния на фертильность у самцов.

Влияние на способность управлять автомобилем и сложными механизмами

Исследования влияния на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводились. Однако следует принимать во внимание, что во время лечения могут отмечаться такие нежелательные реакции, как обморок, сонливость или головокружение. Поэтому во время управления транспортными средствами или механизмами следует соблюдать осторожность. Если пациенты испытывают эти ощущения, им следует избегать выполнения таких потенциально опасных действий, как управление транспортными средствами, механизмами.

Передозировка

Симптомы

Случаи передозировки не выявлены. Возможные симптомы передозировки приведены из симптомов передозировки отдельных компонентов препарата.

Амлодипин – выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и симптомами чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

Телмисартан – тахикардия, возможно брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, ОПН.

Лечение

Гемодиализ неэффективен, амлодипин и телмисартан не удаляются из организма при его проведении.

Требуется контроль за состоянием пациента, терапия должна быть симптоматической и поддерживающей.

С целью купирования блокады кальциевых каналов может быть полезным внутривенное введение глюконата кальция.

Могут применяться такие методы лечения передозировки, как индукция рвоты, промывание желудка, применение активированного угля, перевод пациента в положение «лежа с приподнятыми ногами» и введение плазмозамещающих растворов в случае выраженного снижения АД.

Форма выпуска

Таблетки, 40 мг/5 мг, 40 мг/10 мг, 80 мг/5 мг, 80 мг/10 мг.

По 7 или 10 таблеток в блистере из ОПА/Ал/ПВХ фольги и алюминиевой фольги.

По 2, 4, 8, 12 или 14 блистеров (по 7 таблеток), или 3, 6 или 9 блистеров (по 10 таблеток) вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C, в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не следует применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан

Представительство «КРКА, д.д., Ново место» в Республике Узбекистан

Республика Узбекистан, 100015, г. Ташкент, ул. Афросиаб, 14.

Тел.: +99878 150 2828, +99878 150 2929

Телефакс: +99878 150 1044