ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Телдіпін

(Teldipin®)

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: меглюмін, натрію гідроксид, повідон К30, лактози моногідрат, сорбіт (Е 420), заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат, натрію стеарилфумарат, маніт (Е 421), кремнію діоксид колоїдний безводний, кислота стеаринова.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Телдіпін, таблетки по 40 мг/5 мг: овальні, злегка двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку коричнювато-жовтого кольору, мармурові, з іншого боку – від білого до майже білого кольору з гравіюванням К3;

Телдіпін, таблетки по 40 мг/10 мг: овальні, злегка двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку коричнювато-жовтого кольору, мармурові, з іншого боку – від білого до майже білого кольору з гравіюванням К2;

Телдіпін, таблетки по 80 мг/5 мг: овальні, злегка двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку коричнювато-жовтого кольору, мармурові, з іншого боку – від білого до майже білого кольору;

Телдіпін, таблетки по 80 мг/10 мг: овальні, злегка двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку коричнювато-жовтого кольору, мармурові, з іншого боку – від білого до майже білого кольору з гравіюванням К1.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Блокатори рецепторів ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів. Телмісартан та

амлодипін.

Код АТХ С09D В04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Телмісартан

Механізм дії

Телмісартан – специфічний та ефективний блокатор рецепторів ангіотензину II (тип AT_1). Телмісартан з дуже високою спорідненістю заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування на рецепторах субтипу AT_1, які відповідають за активність ангіотензину II. Телмісартан не виявляє будь-якого часткового агоністичного впливу на AT_1-рецептор. Телмісартан селективно зв'язує AT_1-рецептор. Зв'язування є довготривалим. Телмісартан не виявляє спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT_2 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. 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 ефектів, опосередкованих брадикініном.

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

Клінічна ефективність та безпека

Лікування есенціальної гіпертензії

Після першої дози телмісартану антигіпертензивна активність поступово проявляється протягом 3 годин. Максимальне зниження артеріального тиску досягається через 4–8 тижнів від початку лікування та підтримується при довготривалій терапії.

Антигіпертензивний ефект утримується постійно протягом 24 годин після прийому препарату, включаючи останні 4 години перед наступним прийомом, що підтверджено при амбулаторному моніторингу артеріального тиску. Це було підтверджено співвідношенням показників зниження артеріального тиску перед прийомом наступної дози та максимального зниження артеріального тиску, що становить більше ніж 80 % після прийому 40 та 80 мг телмісартану у ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Існує очевидний взаємозв'язок дози та часу до відновлення початкового систолічного тиску крові. Аналогічні дані щодо діастолічного тиску крові є суперечливими.

У хворих на артеріальну гіпертензію телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск без впливу на частоту пульсу. Вплив діуретичного та натрійуретичного ефекту препарату на його гіпотензивну дію на сьогодні не визначений. Антигіпертензивна ефективність телмісартану порівнянна з ефективністю препаратів, що належать до інших класів

антигіпертензивних лікарських засобів (продемонстровано клінічними дослідженнями порівняння телмісартану з амлодипіном, атенололом, еналаприлом, гідрохлоротіазидом та лізиноприлом).

При раптовому припиненні лікування телмісартаном артеріальний тиск поступово протягом кількох днів повертається до параметрів, які спостерігалися до лікування, без 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 інгібітори АПФ.

Попередження серцево-судинних захворювань

У дослідженні ONTARGET (поточного міжнародного дослідження застосування телмісартану самостійно та в комбінації з раміприлом) порівнювали вплив телмісартану, раміприлу та комбінації телмісартан/раміприл на результати лікування серцево-судинних захворювань у 25620 пацієнтів віком від 55 років з ішемічною хворобою серця, інсультом, транзиторною ішемічною атакою, захворюванням периферичних артерій в анамнезі або діабетом II типу, що супроводжується ураженнями органів-мішеней (наприклад ретинопатією, гіпертрофією лівого шлуночка, макро- чи мікроальбумінурією). Ці пацієнти належали до групи ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Пацієнтів рандомізували в одну з таких трьох груп лікування: телмісартан, 80 мг (n = 8542), раміприл, 10 мг (n = 8576), комбінація телмісартану, 80 мг та раміприлу, 10 мг (n = 8502). Середня тривалість спостереження становила 4,5 року.

Ефект телмісартану був аналогічний до ефекту раміприлу щодо зниження первинної комбінованої кінцевої точки відносно серцевої смерті, інфаркту міокарда без летального наслідку, інсульту без летального наслідку або госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності. Частота первинної кінцевої точки була подібною у групі телмісартану (16,7 %) та раміприлу (16,5 %). Співвідношення ризиків для телмісартану порівняно з раміприлом становило 1,01 (97,5 % CI 0,93–1,10, p (відсутність переваг) = 0,0019 при граничному значенні 1,13). Показник летальності з усіх причин становив 11,6 % та 11,8 % відповідно для пацієнтів, які отримували телмісартан та раміприл.

Телмісартан показав однакову з раміприлом ефективність щодо попередньо визначеної вторинної кінцевої точки (летального наслідку, спричиненого серцево-судинним захворюванням, інфаркту міокарда без летального наслідку та інсульту без летального наслідку) [0,99 (97,5 % CI 0,90–1,08), p (відсутність переваг) = 0,0004], первинної кінцевої точки у референтному дослідженні HOPE (The HeartOutcomes Prevention Evaluation Study), яке вивчало ефект раміприлу порівняно з плацебо.

У ході дослідження TRANSCEND пацієнти з непереносимістю АПФ-I були рандомізовані у групу телмісартану 80 мг (n = 2954) або плацебо (n = 2972), причому інші критерії включення були такими ж, як і в дослідженні ONTARGET. Обидва препарати застосовували додатково до стандартного лікування.

Середня тривалість спостереження становила 4 роки і 8 місяців. Не було виявлено жодної значимої різниці у частоті первинної комбінованої кінцевої точки (серцева смерть, інфаркт міокарда без летального наслідку, інсульт без летального наслідку або госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності) [15,7 % для телмісартану та 17 % у групі плацебо, відносний

ризик 0,92 (95 % CI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Існують докази переваги телмісартану порівняно з плацебо щодо попередньо визначеної вторинної комбінованої кінцевої точки (серцева смерть, інфаркт міокарда без летального наслідку та інсульт без летального наслідку [0,87 (95 % CI 0,76–1,00, p = 0,048)]). Відсутні докази переваги за показником летальності від серцево-судинних захворювань (відносний ризик 1,03, 95 % CI 0,85–1,24).

Про кашель та ангіоневротичний набряк менш часто повідомляли пацієнти, які приймали телмісартан, ніж пацієнти, які приймали раміприл, хоча про артеріальну гіпотензію більш часто повідомляли при прийомі телмісартану.

Поєднання телмісартану та раміприлу не забезпечило кращого ефекту порівняно з раміприлом або телмісартаном, які застосовували окремо. При комбінації препаратів летальність від серцево-судинних захворювань та летальність з будь-якої причини були вищими у кількісному відображенні. Окрім того, зафіксована значно вища частота виникнення гіперкаліємії, ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії та запаморочень у групі комбінованого лікування. Зважаючи на це, для цієї популяції застосування комбінації телмісартану та раміприлу не рекомендується.

У ході дослідження «Превентивне лікування з метою ефективного запобігання повторному інсульту» (PRoFESS) у пацієнтів віком від 50 років, які нещодавно перенесли інсульт, частіше розвиток сепсису відмічали при застосуванні телмісартану порівняно з плацебо, 0,70 % та 0,49 % відповідно [RR 1,43 (довірчий інтервал 95 % 1,00–2,06)]; частота сепсису з летальним наслідком була вищою у пацієнтів, які приймали телмісартан (0,33 %), порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % довірчий інтервал 1,14–3,76)].

Встановлений підвищений рівень частоти проявів сепсису на тлі прийому телмісартану може мати випадковий характер або залежати від досі не встановленого механізму.

У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET і VA NEPHRON-D (дослідження лікування діабетичної нефропатії у пацієнтів літнього віку)) вивчали застосування комбінації інгібіторів АПФ з блокаторами рецепторів ангіотензину II.

Дослідження ONTARGET проведено за участю пацієнтів із серцево-судинними та цереброваскулярними захворюваннями або з цукровим діабетом II типу з ознаками ураження органів-мішеней. Дослідження VA NEPHRON-D проведено за участю пацієнтів з цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не виявили потужного позитивного впливу на нирки та/або серцево-судинну систему та зменшення летальності, однак спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострої ниркової недостатності та/або гіпотензії у порівнянні з монотерапією.

З огляду на подібні фармакодинамічні властивості ці результати також застосовують і до інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Таким чином, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Дослідження ALTITUDE (застосування аліскірену пацієнтам з цукровим діабетом II типу з використанням кінцевих точок захворювань нирок та серцево-судинної системи) встановлювало користь додавання аліскірену до стандартної терапії інгібіторами АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічними захворюваннями нирок чи серцево-судинними захворюваннями або з наявністю обох

захворювань. Дослідження було достроково припинено у зв'язку з підвищеним ризиком розвитку небажаних наслідків.

Летальні наслідки у зв'язку з серцево-судинною недостатністю та інсультом частіше спостерігались у групі аліскірену, ніж у групі плацебо, як і побічні реакції, у т. ч. серйозні, пов'язані із захворюваннями (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія та порушення функції нирок).

Амлодипін

Амлодипін є інгібітором потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію) та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладких м'язів міокарда та судин.

Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладку мускулатуру судин. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін зменшує прояви стенокардії, повністю не визначений, але амлодипін зменшує загальну ішемію навантаження завдяки таким діям:

- Амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зниження навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні.

- Амлодипін також частково сприяє розширенню головних коронарних артерій та коронарних артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Така дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну один раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і в положенні стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

У пацієнтів зі стенокардією прийом амлодипіну один раз на день збільшує загальний час фізичного навантаження, час до виникнення нападу стенокардії та збільшує час до виникнення депресії сегменту ST на 1 мм, знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у застосуванні нітрогліцерину.

З прийомом амлодипіну не пов'язані будь-які негативні метаболічні прояви або зміни рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС)

Ефективність амлодипіну у запобіганні клінічним подіям у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) було оцінено у незалежному мультицентровому рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні CAMELOT за участю 1997 пацієнтів (порівняння амлодипіну та еналаприлу щодо обмеження випадків тромбозу). Протягом 2 років 663 пацієнти приймали амлодипін у дозі 5–10 мг, 673 пацієнти приймали еналаприл у дозі 10–20 мг та 655 пацієнтів приймали плацебо у доповнення до

стандартної терапії статинами, β-блокаторами, діуретиками та аспірином. Основні результати з ефективності наведено у таблиці 1. Результати свідчать про те, що лікування амлодипіном було пов’язано з меншою кількістю випадків госпіталізації з приводу стенокардії та операцій реваскуляризації у пацієнтів з ІХС.

Таблиця 1

Показники ефективності у дослідженні CAMELOT

Частота кардіоваскулярних подій, кількість (%)				**Амлодипін vs плацебо**	
Показники	Амлодипін	Плацебо	Еналаприл	Відносний ризик (95 % Cl)	p-значення
Первинна кінцева точка					
Небажані кардіоваскулярні події	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,0)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
Окремі складові					
Коронарна реваскуляризація	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Госпіталізації з приводу стенокардії	51 (17,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Нелетальний інфаркт міокарда	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Інсульт або транзиторна ішемічна атака	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Кардіоваскулярна летальність	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Зупинка серця з подальшим запуском	0	4 (0,6)	1 (0,1)	–	0,04
Вперше виявлені захворювання периферичних судин	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,5–13,4)	0,24

–

Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю

Дослідження гемодинаміки та клінічні дослідження з контролем навантаження за участю пацієнтів із серцевою недостатністю, функціональний клас II–IV за NYHA, показали, що амлодипін не призводив до клінічного погіршення за показниками переносимості фізичних навантажень, фракцією викиду лівого шлуночка та клінічною симптоматикою.

Метою плацебоконтрольованого дослідження PRAISE було оцінити вплив амлодипіну на пацієнтів із серцевою недостатністю функціонального класу III–IV за NYHA, які приймали дигоксин, діуретики та інгібітори АПФ. Дослідження показало, що застосування амлодипіну не призвело до підвищення ризику летальності або захворюваності/летальності, пов’язаних із серцевою недостатністю.

PRAISE-2 – довготривале плацебоконтрольоване дослідження. Мета дослідження – оцінити вплив амлодипіну на пацієнтів із серцевою недостатністю, функціональний клас III–IV за NYHA, без клінічних симптомів або об'єктивних даних, які підтверджують або лежать в основі ішемічної хвороби. Пацієнти, які брали участь у дослідженні, тривалий час приймали інгібітори АПФ, препарати дигіталісу та діуретики. Дослідження показало, що амлодипін не впливає на загальну кардіоваскулярну летальність. У рамках дослідження прийом амлодипіну асоціювався зі збільшенням кількості повідомлень про набряк легенів.

Дослідження (ALLHAT) щодо оцінки різних типів лікування для попередження серцевих нападів

Рандомізоване подвійно сліпе дослідження захворюваності/летальності ALLHAT (антигіпертензивне та гіполіпідемічне лікування для профілактики серцевих нападів) проводилося для порівняння сучасних терапевтичних засобів: амлодипіну у дозі 2,5–10 мг/добу (блокатор кальцієвих каналів) або лізиноприлу у дозі 10–40 мг/добу (інгібітор АПФ) як терапії першої лінії та тіазидного діуретика хлорталідону у дозі 12,5–25 мг/добу за участю пацієнтів з легкою і помірною артеріальною гіпертензією.

У дослідженні брало участь 33357 пацієнтів з артеріальною гіпертензією віком від 55 років, які спостерігалися в середньому протягом 4,9 року. Пацієнти мали хоча б один додатковий кардіоваскулярний фактор ризику, у тому числі: попередній інфаркт міокарда або інсульт > 6 місяців до включення у дослідження або підтвердження іншого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (загалом 51,5 %), цукровий діабет II типу (36,1 %), дисліпідемію ЛВЩ (ліпопротеїди високої щільності) < 35 мг/дл (11,6 %), гіпертрофію лівого шлуночка, що була встановлена на електрокардіограмі або під час ехокардіографії (20,9 %), паління (21,9 %).

Первинна кінцева точка дослідження була комбінованою і складалася з летальних ускладнень ІХС або нелетального інфаркту міокарда. Статистично достовірної різниці у показниках первинної кінцевої точки між терапією на основі амлодипіну та терапією на основі хлорталідону не виявлено: відносний ризик 0,98, 95 % CI (0,90–1,07), p = 0,65. Як вторинна кінцева точка частота виникнення серцевої недостатності (складова комбінованої серцево-судинної кінцевої точки) була достовірно вищою у групі, що приймала амлодипін, порівняно з групою, що приймала хлорталідон (10,2 % проти 7,7 %, відносний ризик 1,38, 95 % CI [1,25–1,52], p < 0,001). Однак не було відзначено достовірної різниці у летальності з будь-яких причин між терапією на основі амлодипіну та терапією на основі хлорталідону (відносний ризик 0,96, 95 % CI [0,89–1,02], p = 0,20).

Фармакокінетика.

Телмісартан

Всмоктування

Телмісартан швидко абсорбується, але кількість препарату, що абсорбується, неоднакова. Середня абсолютна біодоступність телмісартану становить приблизно 50 %. При застосуванні телмісартану з їжею зменшується площа під кривою «концентрація/час» (AUC) для телмісартану від приблизно 6 % (доза 40 мг) до приблизно 19 % (доза 160 мг). Через 3 години після прийому концентрація у плазмі крові стає такою ж, як і при застосуванні телмісартану натще.

Лінійність/нелінійність

Вважається, що незначне зниження AUC не знижує терапевтичну ефективність препарату. Немає жодного лінійного взаємозв'язку між дозами та рівнями в плазмі крові. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та меншою мірою AUC збільшуються непропорційно при дозах вище 40 мг.

Розподіл

Телмісартан значною мірою зв'язується з білками плазми крові (понад 99,5 %), головним чином з альбумінами та альфа-1-кислим глікопротеїном. Середній об'єм розподілу (Vss) у стані рівноваги становить приблизно 500 л.

Біотрансформація

Телмісартан метаболізується шляхом кон'югації у глюкуронід вихідної сполуки, який не має фармакологічної активності.

Виведення

Телмісартан характеризується біекспоненціальною фармакокінетичною кривою з термінальним періодом напіввиведення понад 20 годин. Максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та меншою мірою AUC зростають непропорційно до дози. При застосуванні телмісартану у рекомендованих дозах клінічно значимої кумуляції не виявлено. Концентрація у плазмі крові вища у жінок, ніж у чоловіків, без відповідного впливу на ефективність.

Після перорального та внутрішньовенного введення телмісартан майже повністю виводиться з калом, головним чином у незміненому вигляді. Кумулятивна екскреція з сечею становить менше 1 % прийнятої дози. Загальний кліренс із плазми крові (Cl_{tot}) високий (приблизно 1000 мл/хв) порівняно з потоком крові через печінку (приблизно 1500 мл/хв).

Особливі категорії пацієнтів

Стать

Спостерігалася різниця у плазмових концентраціях препарату залежно від статі пацієнта, причому C_{max} і AUC відповідно у 3 і 2 рази вищі у жінок порівняно з чоловіками.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика телмісартану не відрізняється у пацієнтів літнього віку і пацієнтів віком до 65 років.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

У пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок спостерігалося подвоєння концентрацій телмісартану в плазмі. Однак у пацієнтів з нирковою недостатністю, які підлягали діалізу, спостерігалися нижчі концентрації в плазмі крові. Телмісартан активно зв'язується з протеїнами плазми крові у пацієнтів з нирковою недостатністю та не виводиться при діалізі. Період напіввиведення не змінюється у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з порушеннями печінки виявили зростання абсолютної біодоступності майже на 100 %. Період напіввиведення у цих пацієнтів не змінюється.

Амлодипін

Всмоктування, розподіл, зв'язування з білками плазми

Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін добре абсорбується з максимальними рівнями в крові через 6–12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить 64–80 %.

Об'єм розподілу амлодипіну становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що приблизно 97,5 % амлодипіну, що циркулює в загальному кровообігу, зв'язується з білками плазми крові.

Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Біотрансформація/виведення

Термінальний період напіввиведення амлодипіну з плазми крові становить приблизно 30–50 годин, що відповідає дозуванню 1 раз на добу. Амлодипін екстенсивно метаболізується в печінці до неактивних метаболітів. 10 % первинного амлодипіну та 60 % метаболітів амлодипіну виводяться із сечею.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Клінічні дані щодо прийому амлодипіну пацієнтами з порушенням функції печінки обмежені. У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігається знижений кліренс амлодипіну, що призводить до подовження періоду напіввиведення та збільшення значення AUC приблизно на 40–60%.

Пацієнти літнього віку

Час досягнення максимальних концентрацій амлодипіну в плазмі крові однаковий у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку. У пацієнтів літнього віку кліренс амлодипіну має тенденцію до зниження, що призводить у результаті до збільшення AUC та періоду напіввиведення. Збільшення значення AUC та подовження періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю були на рівні очікуваних для пацієнтів вікової групи, яка досліджувалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Телдіпін показаний як замісна терапія для лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які вже лікувалися телмісартаном та амлодипіном, що призначалися одночасно в тій самій дозі, як і в комбінації.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з компонентів препарату.

- Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

- Біліарні обструктивні порушення.

- Тяжкі порушення функції печінки.

- Тяжка артеріальна гіпотензія.

- Шок (у тому числі кардіогенний).

- Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, через тяжкий аортальний стеноз).

- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

- Одночасне застосування препарату Телдіпін з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Взаємодії, притаманні для комбінації

Не проводилось жодних досліджень щодо взаємодії з іншими препаратами.

Слід узяти до уваги при супутньому застосуванні

Інші антигіпертензивні лікарські засоби. Ефект зниження артеріального тиску при застосуванні препарату Телдіпін може бути посилений супутнім застосуванням інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Лікарські засоби з потенціалом зниження артеріального тиску. На основі фармакологічних властивостей можна очікувати, що деякі лікарські препарати можуть посилити гіпотензивні ефекти всіх антигіпертензивних препаратів, включаючи Телдіпін, наприклад баклофен, аміфостин. Більше того, ортостатична гіпотензія може посилитись через вживання алкоголю, прийом барбітуратів, наркотиків чи антидепресантів.

Кортикостероїди (системне застосування). Зниження антигіпертензивного ефекту.

Взаємодії, пов’язані з телмісартаном

Супутнє застосування не рекомендується

Калійзберігаючі діуретики або калієві добавки. Такі блокатори рецепторів ангіотензину II, як телмісартан, послаблюють спричинену діуретиками втрату калію. Калійзберігаючі діуретики, наприклад спіронолактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид, калієві добавки або замінники солі, що містять калій, можуть спричинити значне зростання концентрації калію в сироватці крові. Якщо супутнє застосування показане через документально підтверджену гіпокаліємію, їх необхідно приймати з обережністю, часто контролюючи рівень калію в сироватці крові.

Літій. Відомі випадки оборотного зростання концентрації літію в сироватці та підвищення токсичності під час супутнього прийому літію з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторами 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 ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов’язана з більш високою частотою таких побічних ефектів, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження ниркової функції (аж до гострої ниркової недостатності), у порівнянні із застосуванням одного РААС-діючого агента (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Супутнє застосування вимагає обережності

Нестероїдні протизапальні препарати (*НПЗП).* НПЗП (тобто ацетилсаліцилова кислота в протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗП) можуть знижувати антигіпертензивну дію блокаторів рецепторів ангіотензину II.

У деяких пацієнтів з погіршенням функції нирок (наприклад, пацієнти зі зневодненням організму або пацієнти літнього віку з погіршенням функції нирок) комбінований прийом блокаторів рецепторів ангіотензину II та засобів, що гальмують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай є оборотною. Тому цю комбінацію слід призначати з обережністю, особливо людям літнього віку. Пацієнтам слід забезпечити належну гідратацію; крім того, після початку комбінованої терапії, а також періодично у подальшому необхідно перевіряти функцію нирок.

Раміприл. У ході одного дослідження повідомлялося про те, що комбінований прийом телмісартану та раміприлу призвів до збільшення в 2,5 раза AUC_{0-24} та C_{max} раміприлу та раміприлату. Клінічна значущість цього спостереження невідома.

Слід узяти до уваги при супутньому застосуванні.

Дигоксин. При одночасному застосуванні телмісартану з дигоксином відмічали підвищення середніх значень пікової (49 %) та мінімальної (20 %) концентрації дигоксину в плазмі крові. На початку застосування, під час корегування дози та при відміні терапії телмісартаном необхідно контролювати рівні дигоксину, щоб підтримувати їх у терапевтичних межах.

Взаємодії, пов’язані з амлодипіном

Супутнє застосування вимагає обережності

Інгібітори CYP3A4. Одночасне застосування амлодипіну з високоактивними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеази, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може спричинити значне підвищення концентрації амлодипіну, що підвищує ризик гіпотензії. Ці фармакокінетичні зміни клінічно більш виражені у пацієнтів літнього віку. Тому може бути необхідним проведення клінічного моніторингу та коригування дози.

Індуктори CYP3A4. При одночасному застосуванні з відомими індукторами CYP3A4 концентрація амлодипіну в плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск і регулювати дозу як при, так і після одночасного застосування препаратів, зокрема, з потужними індукторами CYP3A4 (такими як рифампіцин, препарати, що містять звіробій звичайний).

Дантролен (інфузії). У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Грейпфрут або грейпфрутовий сік. Супутнє застосування 240 мл грейпфрутового соку з однократною 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 біодоступність може підвищитись у деяких пацієнтів, що призведе до збільшення антигіпертензивного ефекту.

Слід узяти до уваги при супутньому застосуванні

Такролімус. Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну пацієнтам, які приймають такролімус, слід проводити регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та у разі необхідності коригувати дозування.

Циклоспорин. Дослідження взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводилися, 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 можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та у разі необхідності зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин. 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. Для пацієнтів, 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, циклоспорином, антибіотиками та пероральними гіпоглікемічними лікарськими препаратами. При застосуванні комбінації

амлодипіну та силденафілу кожний препарат незалежно здійснював свій власний вплив на зниження артеріального тиску.

Особливості застосування.

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про кишковий ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували блокатори рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися такі симптоми як біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо у пацієнта діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

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

Порушення функцій печінки. Препарат Телдіпін не слід призначати пацієнтам з холестазом, біліарними обструктивними порушеннями або тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»), тому що телмісартан виводиться головним чином з жовчю. У цих пацієнтів очікується зниження кліренсу телмісартану в печінці.

У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжується та значення AUC збільшуються: рекомендації щодо дозування для таких пацієнтів не встановлені. Тому пацієнтам із легкими та помірними порушенням функції печінки препарат Телдіпін слід приймати з обережністю.

Ниркова гіпертензія. Існує підвищений ризик тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, якщо пацієнтам з білатеральним стенозом ренальної артерії або стенозом артерії єдиної нирки застосовують препарати, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Ниркова недостатність та трансплантація нирки. При прийомі препарату Телдіпін пацієнтам із порушеною функцією нирок рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію та креатиніну в сироватці крові. Досвіду безпечного застосування препарату Телдіпін пацієнтам з недавно перенесеною трансплантацією нирки немає. Телмісартан та амлодипін не виводяться за допомогою діалізу. Телмісартан не виводиться з крові шляхом гемофільтрації.

Пацієнти зі зменшеним об’ємом рідини та/або зниженим рівнем натрію. Симптоматична гіпотензія, особливо після першої дози, може виникати у пацієнтів зі зменшеним об’ємом

рідини та/або зниженим рівнем натрію, що є, наприклад, наслідком діуретичної терапії, сольових обмежень у дієті, діареї або блювання. Перед застосуванням телмісартану такі стани необхідно коригувати. При появі артеріальної гіпотензії під час прийому препарату Телдіпін пацієнту слід надати горизонтального положення та у разі необхідності зробити внутрішньовенну інфузію фізіологічного розчину. Після стабілізації артеріального тиску лікування можна продовжити.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують докази, що супутнє застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик гіпотензії, гіперкаліємії і знижує ниркову функцію (аж до гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, її слід проводити тільки під наглядом спеціаліста та за умови постійного ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і показників артеріального тиску.

Інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II не слід призначати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Інші стани, що потребують стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У пацієнтів, судинний тонус та функція нирок яких залежать головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю або вираженою хворобою нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування іншими лікарськими засобами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, наприклад телмісартаном, може бути пов’язане з гострою артеріальною гіпотензією, гіперазотемією, олігурією або зрідка з гострою нирковою недостатністю (див. розділ «Побічні реакції»).

Первинний альдостеронізм. Пацієнти з первинним альдостеронізмом загалом не реагують на антигіпертензивні препарати, що діють шляхом блокади ренін-ангіотензинової системи. Тому застосування препарату Телдіпін не рекомендується.

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і стосовно інших вазодилататорів, необхідна особлива обережність при лікуванні пацієнтів зі стенозом аорти та мітрального клапана або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

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

Серцева недостатність. У ході довготривалого плацебо-контрольованого дослідження (PRAISE-2) за 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 появи погіршення серцевої недостатності порівняно із застосуванням плацебо.

Діабетичні пацієнти, які лікуються інсуліном або антидіабетичними лікарськими засобами

Під час лікування телмісартаном у таких пацієнтів може розвинутися гіпоглікемія. Слід розглянути необхідність відповідного контролю рівня глюкози в крові у таких пацієнтів. Може бути потрібна корекція дозування інсуліну або антидіабетичних лікарських засобів.

Гіперкаліємія. Протягом прийому лікарських засобів, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, може виникнути гіперкаліємія.

У осіб літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю, діабетом, у хворих, які паралельно лікуються іншими лікарськими засобами, що можуть спричинити підвищення рівня калію, та/або у хворих із супутніми захворюваннями гіперкаліємія може призвести до летального наслідку.

Перед розглядом питання про супутнє застосування лікарських засобів, які пригнічують ренін-ангіотензинову систему, необхідно зважити співвідношення користі та ризику.

Основні фактори ризику розвитку гіперкаліємії, на які необхідно звернути увагу:

- цукровий діабет, ниркова недостатність, вік понад 70 років;

- комбінована терапія з одним або кількома іншими препаратами, що впливають на ренін-ангіотензинову систему, та/або калієвими добавками. До препаратів або терапевтичних груп лікарських засобів, які можуть спровокувати гіперкаліємію, належать замінники солі, що містять калій, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), гепарин, імуносупресанти (циклоспорин або такролімус) та триметоприм;

- супутні захворювання, особливо дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, погіршення функції нирок, різке погіршення стану нирок (наприклад, інфекційні захворювання), клітинний лізис (наприклад, гостра ішемія кінцівок, рабдоміоліз, обширна травма).

Хворим групи ризику необхідний ретельний контроль сироваткової концентрації калію (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Етнічні відмінності. Як і всі інші блокатори рецепторів ангіотензину 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 з артеріальною гіпертензією.

Ішемічна хвороба серця. Як і при застосуванні будь-якого іншого антигіпертензивного препарату, значне зниження артеріального тиску у хворих з ішемічною кардіопатією або у пацієнтів з ішемією міокарда може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Лактоза

Препарат Телдіпін містить лактозу. Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Сорбіт. Лікарський засіб містить у своєму складі сорбіт (Е 420). Якщо у Вас встановлена

непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Прийом препарату Телдіпін протипоказаний вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Телмісартан

Немає даних щодо застосування телмісартану вагітним. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Епідеміологічні докази ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності не є однозначними; однак не можна виключати незначного підвищення ризику. Немає жодних контрольованих епідеміологічних даних про ризик прийому блокаторів рецепторів ангіотензину II, однак подібні ризики можуть існувати для цього класу лікарських засобів. Доки тривала терапія за допомогою блокаторів рецепторів ангіотензину II вважається потрібною, пацієнти, які планують вагітність, повинні перейти на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має встановлений профіль безпеки для застосування під час вагітності. При підтвердженні вагітності прийом блокаторів рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Лікування блокаторами рецепторів ангіотензину II під час II та III триместрів вагітності спричинює фетотоксичність у людини (послаблення ниркової функції, олігогідрамніон, затримка окостеніння черепа) та неонатальну токсичність (ниркова недостатність, артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія). У разі застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II з II триместру вагітності рекомендується проводити ультразвукову перевірку функції нирок та стану черепа плода. За немовлятами, матері яких приймали блокатори рецепторів ангіотензину II, слід встановити ретельне спостереження на наявність артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Амлодипін

Безпека застосування амлодипіну вагітним жінкам не встановлена. У дослідженнях на тваринах репродуктивна токсичність спостерігалася при прийомі високих доз препарату.

Годування груддю

Приймати препарат Телдіпін у період годування груддю протипоказано; слід надати перевагу альтернативній терапії із застосуванням препаратів із краще вивченим профілем безпеки, особливо при годуванні новонароджених або недоношених дітей.

Телмісартан

Інформація щодо застосування телмісартану під час годування груддю відсутня.

Амлодипін

Амлодипін здатний проникати у грудне молоко. Частка материнської дози, отримана немовлятами, оцінювалася з міжквартильним діапазоном 3–7 %, максимально 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий.

Фертильність

Телмісартан

Доклінічні дослідження не виявили впливу телмісартану на фертильність чоловіків та жінок.

Амлодипін

У деяких пацієнтів, які проходили лікування блокаторами кальцієвих каналів, спостерігалися випадки оборотних біохімічних змін у головках сперматозоїдів. Клінічних даних з приводу впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. В одному з досліджень на щурах були виявлені небажані реакції з боку фертильності самців.

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

Препарат Телдіпін 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 (див. розділ «Побічні реакції»). Тому слід бути обережним при керуванні автомобілем чи роботі з іншими механізмами. Якщо пацієнти мають такі побічні реакції, то їм слід уникати потенційно небезпечних робіт, таких як керування автомобілем чи робота з іншими механічними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована доза препарату Телдіпін становить 1 таблетку на добу.

Фіксована комбінація не підходить для початкової терапії.

Перш ніж перейти на препарат Телдіпін, пацієнти повинні досягти очікуваного терапевтичного ефекту під час одночасного прийому стабільних доз окремих монопрепаратів. Дозування препарату Телдіпін підбирають на основі доз обох компонентів цієї комбінації, які були досягнуті на момент переходу на комбінований препарат.

Максимальна рекомендована доза амлодипіну – 10 мг на добу та максимальна рекомендована доза телмісартану – 80 мг на добу. Препарат 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Немає потреби у корекції дози для пацієнтів літнього віку. Слід дотримуватися обережності при підвищенні дози препарату пацієнтам літнього віку (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушеннями функцій нирок. Існує обмежений досвід застосування препарату пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтам, які проходять сеанси гемодіалізу. Для цих пацієнтів рекомендується нижча початкова доза телмісартану – 20 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Не потрібно коригувати дози для пацієнтів з легким та помірним порушенням функції нирок. Таким пацієнтам слід застосовувати препарат Телдіпін з обережністю, оскільки амлодипін та телмісартан не виводяться за допомогою діалізу. Телмісартан не виводиться з крові шляхом гемофільтрації.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Препарат Телдіпін протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам з легким та помірними порушеннями функції печінки. Доза телмісартану для таких пацієнтів не повинна перевищувати 40 мг на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Препарат Телдіпін можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується запивати таблетки Телдіпін невеликою кількістю рідини.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Телдіпін дітям (віком до 18 років) не досліджувалися. Дані відсутні.

Передозування.

Симптоми. Очікується, що симптоми передозування будуть відповідати посиленим фармакологічним ефектам. Найвиразнішими проявами передозування телмісартаном вважають артеріальну гіпотензію та 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 та, можливо, рефлекторної тахікардії. Повідомляли про помітну та, можливо, подовжену системну гіпотензію, включаючи шок з летальним наслідком.

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

Терапія. Телмісартан не видаляється з організму шляхом гемофільтрації та не піддається діалізу. За пацієнтом слід ретельно спостерігати, лікування повинно бути симптоматичним та

підтримуючим. Терапевтичні заходи залежать від часу прийому таблетки та тяжкості симптомів.

Запропоновані заходи включають стимуляцію блювання та/чи промивання шлунка. Активоване вугілля може бути корисним при передозуванні як телмісартаном, так і амлодипіном.

Слід постійно перевіряти рівень електролітів та креатиніну в сироватці крові. При появі артеріальної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення, нижні кінцівки потрібно припідняти, швидко провести корегування об'єму крові та сольового балансу. Слід проводити підтримуючу терапію. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може бути прийнятним для усунення ефектів блокади кальцієвих каналів. Телмісартан та амлодипін не виводяться за допомогою гемодіалізу.

Побічні реакції.

Характеристика профілю безпеки

Найчастіші побічні реакції – запаморочення та периферичний набряк. Рідко можлива повна втрата свідомості (менше ніж 1 випадок на 1000 пацієнтів).

Побічні реакції, раніше відзначені для одного з компонентів препарату (телмісартану чи амлодипіну), можуть бути потенційними побічними реакціями також на препарат Телдіпін, навіть якщо вони не спостерігалися під час клінічних досліджень чи протягом постмаркетингового періоду.

Характеристика побічних реакцій

Побічні реакції зазначено за частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – <1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (не можна встановити з наявних даних).

У кожній групі за частотою побічні ефекти представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 2

Клас систем органів за MedDRA	Телмісартан/амлодипін	Телмісартан	Амлодипін
Інфекції та інвазії			
Нечасто		Інфекції верхніх дихальних шляхів, включаючи фарингіт і синусит, інфекції сечових шляхів, цистит	
Рідко	Цистит	Сепсис, у т. ч. з летальним наслідком[1]	
З боку крові та лімфатичної системи			
Нечасто		Анемія	
Рідко		Тромбоцитопенія, еозинофілія	

Дуже рідко			Лейкопенія, тромбоцитопенія
З боку імунної системи			
Рідко		Гіперчутливість, анафілактична реакція	
Дуже рідко			Гіперчутливість
З боку обміну речовин і харчування			
Нечасто		Гіперкаліємія	
Рідко		Гіпоглікемія (у хворих на цукровий діабет)	Гіпонатріємія
Дуже рідко			Гіперглікемія
З боку психіки			
Нечасто		Тривожність	Зміни 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		Вади зору	
З боку органів слуху та рівноваги			
Нечасто	Вертиго		Дзвін у вухах
З боку серця			
Нечасто	Брадикардія, відчуття серцебиття		
Рідко		Тахікардія	
Дуже рідко			Інфаркт міокарда, аритмія, шлуночкова тахікардія, фібриляція передсердь
З боку судин			
Нечасто	Артеріальна гіпотензія[2], ортостатична гіпотензія, почервоніння		
Дуже рідко			Васкуліт
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
Нечасто	Кашель	Диспное	Диспное, риніт
Дуже рідко	Інтерстиціальна хвороба легень[4]		
З боку травної системи			
Нечасто	Біль у животі, діарея, нудота	Метеоризм	Зміни у ритмі дефекації
Рідко	Блювання, диспепсія, сухість у роті	Дискомфорт у животі	
Дуже рідко			Панкреатит, гастрит, гіпертрофія ясен
З боку гепатобіліарної системи			

Рідко		Порушення функції печінки/ печінкові розлади[3]	
Дуже рідко			Гепатит, жовтяниця, підвищений рівень печінкових трансаміназ*
З боку шкіри та її похідних			
Нечасто	Свербіж	Посилене потовиділення	Кропив’янка, алопеція, пурпура, зміни кольору шкіри, посилене потовиділення
Рідко	Екзема, еритема, висипання	Ангіоневротичний набряк (з летальним наслідком), медикаментозний дерматит, токсичний шкірний дерматит, кропив’янка	
Дуже рідко			Ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість
Невідомо			Токсичний епідермальний некроліз
З боку кістково-м’язової системи та сполучної тканини			
Нечасто	Артралгія, м’язові спазми (судоми в ногах), міалгія		
Рідко	Біль у спині (наприклад ішіас), біль у кінцівках (біль у нозі)	Біль у сухожиллі (симптоми, подібні до тендиніту)	
З боку сечовидільної системи			
Нечасто		Порушення функції нирок, включаючи гостре ураження нирок	Порушення сечовипускання, підвищена частота сечовипускання
Рідко	Ноктурія		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз			
Нечасто	Еректильна дисфункція		Гінекомастія
Загальні порушення			
Часто	Периферичні набряки		
Нечасто	Астенія (слабкість), біль у грудях, підвищена втомлюваність, набряки		Біль
Рідко	Нездужання	Симптоми, подібні до грипу	
Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень			
Нечасто	Підвищення рівня печінкових ензимів	Підвищення рівня креатиніну в крові	Збільшення маси тіла, зменшення маси тіла

Рідко	Підвищення рівня сечової кислоти в крові	Підвищення рівня креатинфосфокінази у крові, зниження рівня гемоглобіну

[1, 2, 3, 4] Для отримання додаткового опису див. підрозділ «Опис окремих побічних реакцій»

* в основному пов’язано з холестазом.

Опис окремих побічних реакцій

Сепсис. У дослідженні PRoFESS у пацієнтів, які приймали телмісартан, спостерігалася вища частота випадків сепсису, ніж у тих, хто отримував плацебо. Це може бути як випадковістю, так і ознакою процесу, суть якого наразі невідома.

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

Порушення функції печінки / печінкові розлади. За постмаркетинговими даними більшість випадків порушень функції печінки / печінкові розлади спостерігались у пацієнтів японської національності. Пацієнти японської національності більш схильні до цих побічних реакцій.

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

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про випадки кишкового ангіоневротичного набряку після застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Особливості застосування»).

Звітування про підозрювані побічні реакції.

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 працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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 при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/ Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.