

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 006913-090421
СОГЛАСОВАНО

ТЕЛМИНОРМ® АМ

Регистрационный номер:

Торговое наименование

Телминорм® АМ

Международное непатентованное или группировочное наименование

Амлодипин + Телмисартан

Лекарственная форма

Таблетки

Состав на 1 таблетку

Действующие вещества: амлодипина безилат (эквивалентно амлодипину) 5,0 мг, телмисартана 40,00 мг.

Вспомогательные вещества:

(слой телмисартана): маннитол (перлитол SD 200), меглюмин, натрия гидроксид, повидон К-30, кросповидон тип А, магния стеарат,

(слой амлодипина): целлюлоза микрокристаллическая, крахмал прежелатинизированный, краситель бриллиантовый голубой озерный FCF ИДАКОЛ (IDACOL), краситель железа оксид желтый (Сиковит желтый 10 E172), краситель железа оксид черный, ИДАКОЛ (IDACOL), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Описание

Таблетки овальной формы, двояковыпуклые, двухслойные таблетки, без риски. Один слой - от белого до почти белого цвета с гравировкой «ТA1», может содержать серые включения; второй слой - светло-серого цвета, может содержать темно-серые включения.

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ: C09DB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Телминорм® АМ представляет собой комбинированный препарат, содержащий два действующих компонента с взаимодополняющим антигипертензивным действием, позволяющих контролировать артериальное давление (АД) у пациентов с артериальной (эссенциальной) гипертензией: 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.

Прием препарата 1 раз в сутки приводит к эффективному и устойчивому снижению АД в течение 24 ч.

Амлодипин

Амлодипин - производное дигидропиридина, относится к классу БМКК. Ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов. Механизм антигипертензивного действия амлодипина связан с прямым релаксирующим эффектом на гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к уменьшению периферического сосудистого сопротивления и снижению АД.

У пациентов с артериальной гипертензией применение амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД на протяжении 24 ч.

Ортостатическая артериальная гипотензия не характерна при применении амлодипина вследствие медленного начала действия препарата.

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

Амлодипин не приводит к каким-либо метаболическим неблагоприятным эффектам или изменениям концентрации липидов плазмы крови, поэтому подходит для применения у пациентов с 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 (подтип АТ₁), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу АТ₁ рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Телмисартан вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан

образует связь только с подтипом АТ₁ рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к АТ₂ рецептору. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининазу II), который также разрушает брадикинин, поэтому не ожидается усиления вызываемых брадикинином нежелательных эффектов.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана внутрь. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4-8 недель регулярного приема препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений.

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

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

Результаты рандомизированных исследований комбинации ингибитора АПФ в сочетании с АРА II у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые (с/с) и цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет (СД) 2 типа и у пациентов с СД 2 типа и диабетической нефропатией не показали значительного влияния на почечные и/или с/с исходы и показатели смертности, при этом наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания»), также противопоказано одновременное применение с алискиреном у пациентов с СД и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (см. раздел «Противопоказания») из-за повышенного риска развития неблагоприятных исходов (смерть от с/с причин и инсульта, гиперкалиемии, артериальной гипотензии и нарушения функции почек).

Фармакокинетика

Скорость и степень всасывания комбинированного препарата амлодипина и телмисартана эквивалентны биодоступности телмисартана и амлодипина в случае их применения в виде отдельных таблеток.

Амлодипин

Всасывание

После приема амлодипина внутрь в терапевтических дозах максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигаются через 6-12 ч. Величина абсолютной биодоступности составляет от 64% до 80%. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения амлодипина составляет примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* показано, что у пациентов с артериальной гипертензией приблизительно 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 ч. Устойчивые концентрации в плазме крови достигаются после постоянного приема препарата в течение 7-8 дней. Амлодипин выводится почками как в неизменном виде (10%), так и в виде метаболитов (60%).

Телмисартан

Всасывание

При приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность - 50%. При приеме одновременно с пищей снижение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) колеблется от 6% (при применении в дозе 40 мг) до 19% (при применении в дозе 160 мг). Через 3 ч после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается, независимо от времени приема пищи.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 99,5%, в основном, с альбумином и альфа-1 гликопротеином. Среднее значение кажущегося объема распределения в равновесной концентрации - 500 л.

Метаболизм

Метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

$T_{1/2}$ составляет более 20 ч. C_{max} и, в меньшей степени, AUC увеличиваются непропорционально величине дозы. Данных о клинически существенной кумуляции телмисартана не имеется.

Выводится в неизменном виде через кишечник, выведение почками - менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин) по сравнению с печеночным кровотоком (около 1500 мл/мин).

Особые группы пациентов

Наблюдается разница в плазменных концентрациях телмисартана у мужчин и женщин. C_{max} и AUC были приблизительно в 3 и 2 раза, соответственно, выше у женщин по сравнению с мужчинами без значимого влияния на эффективность.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от фармакокинетики у молодых пациентов. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC и $T_{1/2}$.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью $T_{1/2}$ телмисартана не изменяется, наблюдаются более низкие концентрации телмисартана в плазме крови.

Фармакокинетика амлодипина у пациентов с нарушениями функции почек существенно не изменяется. Амлодипин и телмисартан не удаляются из организма при проведении гемодиализа.

Нарушение функции печени

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

Показания к применению

- Артериальная гипертензия (для пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином, применяемыми в монотерапии).
- Артериальная гипертензия (для пациентов, которым показана комбинированная терапия).

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность действующим веществам или вспомогательным компонентам препарата;
- повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- 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;
- тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- шок (включая кардиогенный шок);
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или 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;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью:

Нарушения функции печени легкой и умеренной степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), тяжелая хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в том числе ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильная стенокардия, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда (и в течение одного месяца после него), синдром слабости синусового узла (выраженная тахикардия, брадикардия), артериальная гипотензия, применение в пожилом возрасте, 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, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) на фоне предшествующего приема диуретиков, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты; гипонатриемия; гиперкалиемия; состояние после трансплантации почки (отсутствует опыт применения); первичный гиперальдостеронизм (эффективность и безопасность не установлены); применение у пациентов негроидной расы, сахарный диабет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата Телминорм® АМ противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания.

Специальных исследований применения комбинированного препарата амлодипина и телмисартана во время беременности и в период кормления грудью не проводилось. Влияния, связанные с отдельными компонентами препарата описано ниже.

Беременность

Амлодипин

Имеющиеся ограниченные данные в отношении воздействия амлодипина или других БМКК не указывают на наличие отрицательного влияния на плод. Однако возможен риск замедления процесса родов.

Телмисартан

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

В доклинических исследованиях телмисартана тератогенных влияний выявлено не было, но установлена фетотоксичность.

Известно, что воздействие АРА II во II и III триместрах беременности оказывает фетотоксическое действие (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа), а также наблюдается неонатальная токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

При планировании беременности АРА II должны заменяться на другие гипотензивные препараты с установленным профилем безопасности применения при беременности (если только продолжение лечение АРА II не считается необходимым). Если лечение АРА II проводится во время беременности, то, начиная со II триместра беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и состояния костей черепа у плода.

Новорожденных, матери которых получали АРА II, следует тщательно наблюдать в отношении развития артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

Специальных исследований о выделении телмисартана и/или амлодипина с грудным молоком у женщин не проводилось. В исследованиях на животных выявлено, что телмисартан выделяется с молоком лактирующих животных.

Амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины, которые с артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, и получали амлодипин в начальной дозировке 5 мг в сутки. Дозировка препарата при необходимости корректировалась (средняя суточная доза амлодипина и доза в зависимости от веса 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 Телминорм® АМ в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Известно, что другие БМКК – производные дигидропиридина, выделяются в грудное молоко.

Учитывая возможные неблагоприятные реакции, решение о продолжении кормления грудью или об отмене терапии должно приниматься с учетом ее значимости для матери.

Фертильность

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

Исследований влияния на фертильность человека не проводилось.

Способ применения и дозы

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

Препарат Телминорм® АМ может назначаться пациентам, получающим те же дозы телмисартана и амлодипина в виде отдельных таблеток, для удобства терапии и повышения приверженности лечению.

Препарат Телминорм® АМ может назначаться пациентам, у которых применение амлодипина или одного телмисартана в монотерапии не приводит к адекватному контролю АД. Пациенты, принимающие амлодипин в дозе 10 мг, у которых отмечаются нежелательные реакции, ограничивающие применение препарата, например, периферические отеки, могут перейти на применение комбинированного препарата Телминорм® АМ в дозе 5 мг+40 мг 1 раз в сутки, что позволит уменьшить дозу амлодипина, но не снизит общий ожидаемый антигипертензивный эффект.

Лечение артериальной гипертензии у пациента можно начинать с применения препарата Телминорм® АМ в том случае, когда предполагается, что достижение контроля АД с помощью какого-либо одного препарата маловероятно. Рекомендуемая начальная доза - 5 мг+40 мг 1 раз в сутки.

Если, по крайней мере, через 2 недели лечения потребуются дополнительное снижение АД, дозу препарата можно постепенно увеличить до максимальной дозы -10 мг+80 мг (2 таблетки препарата Телминорм® АМ) 1 раз в сутки.

Препарат Телминорм® АМ может применяться вместе с другими гипотензивными препаратами.

Нарушения функции почек

Для пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек, коррекции дозы препарата не требуется. Опыт применения телмисартана у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или пациентов, находящихся на гемодиализе, ограничен. Таким пациентам рекомендована более низкая начальная доза телмисартана – 20 мг в сутки. Для обеспечения указанного режима дозирования рекомендуется применение монокомпонентных препаратов телмисартана в дозе 20 мг или 40 мг с риском.

Нарушения функции печени

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

Пожилые пациенты

Режим дозирования не требует изменений.

Побочное действие

Нежелательные реакции, зарегистрированные на основании опыта применения телмисартана и амлодипина в монотерапии, и их одновременном применении, представлены в соответствии с классификацией нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения по частоте встречаемости и системно-органному классу в соответствии с медицинским словарём для нормативно-правовой деятельности MedDRA: очень часто – не менее 10 %; часто – не менее 1 %, но менее 10 %; нечасто – не менее 0,1 %, но менее 1 %; редко – не менее 0,01 %, но менее 0,1 %; очень редко – менее 0,01 %, частота неизвестна – определить частоту нежелательной реакции по имеющимся данным не представляется возможным.

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Амлодипин + Телмисартан	Амлодипин	Телмисартан
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции мочевыводящих путей + (включая цистит),	-	-	Нечасто
	Инфекции верхних дыхательных путей + (включая фарингит и синусит)	-	-	Нечасто
	Цистит	Редко	-	-
	Сепсис, в т.ч. с летальным исходом	-	-	Редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	-	-	Нечасто
	Эозинофилия	-	-	Редко
	Лейкопения	-	Очень редко	-
	Тромбоцитопения	-	Очень редко	Редко
Нарушения психики	Депрессия	Редко	-	-
	Беспокойство	Редко	-	-
	Бессонница	Редко	-	-
	Лабильность настроения	-	Нечасто	-
	Спутанность сознания	-	Редко	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	-
	Сонливость	Нечасто	-	-
	Мигрень	Нечасто	-	-
	Головная боль	Нечасто	-	-
	Парестезия	Нечасто	-	-
	Обморок	Редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Редко	-	-
	Гипестезия	Редко	-	-
	Дисгевзия	Редко	-	-
	Тремор	Редко	-	-
	Экстрапирамидный синдром	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Анафилактическая реакция	-	-	Редко
	Повышенная чувствительность	-	Очень редко	Редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперкалиемия	-	-	Нечасто
	Гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)	-	-	Редко
	Гипергликемия	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	-	Нечасто	-
Нарушения со стороны органа слуха и лаби-	Вертиго	Нечасто	-	-
	Шум в ушах	-	Нечасто	-

ринтные нарушения				
Нарушения со стороны сердца	Брадикардия Ощущение сердцебиения Тахикардия Инфаркт миокарда Нарушения ритма Желудочковая тахикардия Фибрилляция предсердий	Нечасто Нечасто - - - - -	- - - Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко	- - Редко - - - -
Нарушения со стороны сосудов	Выраженное снижение АД Ортостатическая гипотензия Ощущение «приливов» Васкулит	Нечасто Нечасто Нечасто -	- - - Очень редко	- - - -
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель Одышка Ринит Интерстициальное заболевание легких	Нечасто Редко - Очень редко	- Нечасто Нечасто -	- Нечасто - -
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Изменение режима дефекации Боль в животе Диарея Тошнота Рвота Метеоризм Гипертрофия десен Сухость слизистой оболочки полости рта Дискомфорт в области желудка Панкреатит Гастрит	- Нечасто Нечасто Нечасто Редко - Редко Редко - - -	Нечасто - - - - - - - - - Очень редко Очень редко	- - - - - Нечасто - - - Редко - -
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушения функции печени Патология печени Гепатит Желтуха Повышение активности «печеночных» трансаминаз (главным образом, отражающих холестаза)	- - - - -	- - Очень редко Очень редко Очень редко	Редко Редко - - -
Нарушения со стороны кожи, подкожных тканей	Кожный зуд Экзема Эритема Лекарственная сыпь Токсическая сыпь Гипергидроз Ангионевротический отек (с летальным исходом)	Нечасто Редко Редко - - - -	- - - - - Нечасто -	- - - Редко Редко Нечасто Редко

	Крапивница Алопеция Пурпура Ангионевротический отек Изменение цвета кожи Мультиформная эритема Эксфолиативный дерматит Синдром Стивенса-Джонсона Реакции фотосенсибилизации Токсический эпидермальный некролиз	- - - - - - - - - -	Очень редко Нечасто Нечасто Очень редко Нечасто Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Частота неизвестна	Редко - - - - - - - - -
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгии Спазмы мышц (судороги икроножных мышц) Миалгия Боль в нижних конечностях Боль в спине Боль в сухожилиях (тендинитоподобные симптомы)	Нечасто Нечасто Нечасто Редко Редко -	- - - - - -	- - - - - Редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Никтурия Нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность Нарушения мочеиспускания Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Редко - - -	- - Нечасто Нечасто	- Нечасто - -
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция Гинекомастия	Нечасто -	- Нечасто	- -
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Периферические отеки Астения (слабость) Боль в грудной клетке Повышенная утомляемость Отеки Недомогание Гриппоподобный синдром Боль	Часто Нечасто Нечасто Нечасто Нечасто - - -	- - - - - Редко - Нечасто	- - - - - - Редко -
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение массы тела Снижение массы тела Повышение концентрации креатинина в плазме крови Повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови Повышение активности креатинфосфокиназы в	- - - Редко -	Нечасто Нечасто - - -	- - Нечасто - Редко

плазме крови	-	-	Редко
Снижение гемоглобина	-	-	-
Повышение активности «печеночных» ферментов в плазме крови	Нечасто	-	-

Дополнительная информация в отношении отдельных компонентов

Нежелательные реакции, о которых ранее сообщалось при применении одного из компонентов препарата (амлодипина или телмисартана), могут усиливаться при применении их в комбинации, даже если побочные эффекты не наблюдались в клинических исследованиях или во время пострегистрационного периода.

Дополнительная информация в отношении комбинации компонентов Периферические отеки (дозозависимый побочный эффект амлодипина) реже наблюдались у пациентов, которые получали комбинацию амлодипина с телмисартаном, чем у пациентов, получавших только амлодипин.

Передозировка

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

Симптомы передозировки амлодипина: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и симптомами чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т.ч. с развитием шока и летального исхода).

Симптомы передозировки телмисартана: тахикардия, возможно брадикардия, головокружение, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, острая почечная недостаточность.

Лечение

Проведение симптоматической и поддерживающей терапии, контроль состояния пациента. С целью противодействия блокаде кальциевых каналов может быть полезным внутривенное введение кальция глюконата. Могут применяться такие методы лечения передозировки, как индукция рвоты, промывание желудка, применение активированного угля. В случае выраженного снижения АД пациента следует перевести в положение «лежа» с приподнятыми ногами; рекомендовано введение плазмозамещающих растворов. Гемодиализ неэффективен, амлодипин и телмисартан не удаляются из организма при его проведении.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействие между двумя действующими компонентами, входящими в фиксированных дозах в состав данного препарата, в клинических исследованиях не наблюдалось.

Специальных исследований лекарственных взаимодействий комбинации амлодипина с телмисартаном с другими препаратами не проводилось.

Комбинация действующих компонентов

Другие гипотензивные средства

При одновременном применении с другими гипотензивными средствами антигипертензивное действие препарата Телминорм® АМ может усиливаться.

Препараты, способные снижать АД

Можно ожидать, что некоторые препараты, например, баклофен и амифостин, благодаря своим фармакологическим свойствам, будут усиливать антигипертензивное действие всех гипотензивных средств, включая комбинированный препарат амлодипина и телмисартана. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться этанолом, барбитуратами, наркотическими средствами или антидепрессантами.

Амлодипин

Нерекомендуемые (противопоказанные) комбинации

Грейпфрут и грейпфрутовый сок

Одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождался существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применение препарата Телминорм® АМ с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, так как у некоторых пациентов в результате повышения биодоступности амлодипина может усиливаться его антигипертензивное действие.

Дантролен

После приема верапамила и внутривенного введения дантролена у животных наблюдалась фибрилляция желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистая недостаточность наряду с гиперкалиемией. Из-за риска гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения БМКК, таких как амлодипин, у пациентов, предрасположенных к злокачественной гипертермии и получающих лечение по поводу злокачественной гипертермии.

Комбинации, требующие особой осторожности при применении

Ингибиторы изофермента CYP3A4

В исследовании у пациентов пожилого возраста было показано, что дилтиазем ингибирует метаболизм амлодипина, вероятно оказывая влияние на изофермент CYP3A4 (концентрации амлодипина в плазме крови увеличиваются примерно на 50% и его эффект

усиливается). 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.

Кларитромицин (ингибитор изофермента CYP3A4) при одновременном применении с амлодипином повышает риск снижения АД. Таким пациентам рекомендовано тщательное медицинское наблюдение.

Индукторы изофермента CYP3A4 - противосудорожные препараты (например, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон), рифампицин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)

Одновременное применение может привести к снижению концентраций амлодипина в плазме крови. Показано регулярное медицинское наблюдение. Во время применения индукторов изофермента CYP3A4, а также после их отмены, рекомендуется (по возможности) изменение дозы амлодипина.

Симвастатин

Одновременное применение *симвастатина* в дозе 80 мг с амлодипином способствует увеличению экспозиции симвастатина до 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Поэтому доза симвастатина не должна превышать 20 мг/сутки.

Иммуносупрессанты

При одновременном применении амлодипин может повышать системную экспозицию циклоспорина или тасонермина. В таких случаях рекомендуется регулярный контроль концентрации циклоспорина или тасонермина в крови и коррекция их доз при необходимости.

Силденафил

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

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

Такролимус

Одновременное применение такролимуса и амлодипина может привести к повышению концентрации такролимуса в плазме крови; механизм такого взаимодействия до конца не изучен. Во избежание токсического действия такролимуса следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови во время терапии препаратом Телминорм® АМ и при необходимости корректировать дозу такролимуса.

Альфа1-адреноблокаторы, нейролептики

Возможно усиление антигипертензивного действия БМКК (производных дигидропиридина).

Препараты лития

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

Амиодарон и хинидин

Обычно у амлодипина не наблюдается отрицательного инотропного действия, но некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических и других средств, вызывающих удлинение интервала QT (таких как амиодарон и хинидин).

Противовирусные средства (ритонавир)

Возможно увеличение плазменной концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Препараты кальция

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

Кортикостероиды (минерало - и глюкокортикостероиды), тетракозактид

Возможно снижение антигипертензивного действия за счет задержки жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов.

Прочие комбинации

Одновременное применение амлодипина с *циметидином* не оказывало существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Одновременное применение амлодипина с *аторвастатином, дигоксином или варфарином* существенно не влияло на фармакокинетику или фармакодинамику этих препаратов.

Установлена безопасность одновременного применения амлодипина с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином (применяемым подязычно), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды при однократном приеме не оказывают существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

С ингибиторами mTOR (*mammalian Target of Rapamycin* – мишень рапамицина в клетках млекопитающих), например, темсиролимусом, сиролимусом, эверолимусом - Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A3. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Телмисартан

Нерекомендуемые (противопоказанные) комбинации

Ингибиторы АПФ у пациентов с диабетической нефропатией

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

Одновременное применение АРА II с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов (увеличивает риск гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности).

Комбинации, требующие особой осторожности при применении

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Как показали результаты клинических исследований, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена в сравнении с монотерапией ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность).

Препараты, действующие на РААС

Прием телмисартана, как и других препаратов, воздействующих на РААС, способен провоцировать гиперкалиемию. Риск возникновения гиперкалиемии может увеличиваться при одновременном применении с калийсодержащими заменителями соли, калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, АРА II, НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (ЦОГ 2), гепарином, иммуносупрессивными препаратами (циклоспорином или такролимусом) и триметопримом.

Частота развития гиперкалиемии зависит от наличия факторов риска. При одновременном применении калийсберегающих диуретиков и калийсодержащих заменителей соли риск развития гиперкалиемии особенно высокий. Одновременное применение с ингибиторами АПФ или НПВП сопровождается меньшим риском развития гиперкалиемии, при условии тщательного соблюдения мер предосторожности.

НПВП

Ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства (3 г и более в сутки), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП могут снижать антигипертензивный эффект АРА II. У пациентов с нарушением функции почек (на фоне сниженного ОЦК или пожилого возраста) одновременное применение АРА II и ингибиторов ЦОГ 2 может привести к обратимому ухудшению функции почек. Следовательно, препараты в указанной комбинации следует назначать с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Перед применением телмисартана рекомендуется оценить функцию почек, а также скорректировать нарушения водно-электролитного баланса; в дальнейшем целесообразно контролировать функцию почек.

Калийсберегающие диуретики и заменители соли, содержащие калий

АРА II, такие как телмисартан, уменьшают потерю калия, вызванную диуретиками. Калийсберегающие диуретики, такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид, препараты калия или калийсодержащие заменители соли, могут вызвать значительное увеличение сывороточного содержания калия. Если необходимо их одновременное применение в связи с наличием доказанной гипокалиемии, проводить лечение следует с осторожностью под регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

«Петлевые» и тиазидные диуретики

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

Дигоксин

При одновременном применении телмисартана и дигоксина наблюдается медианное увеличение максимальной и остаточной концентрации дигоксина в плазме крови (49% и 20%, соответственно). В начале терапии, при коррекции дозы и при прекращении применения телмисартана необходимо контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, чтобы поддерживать ее в пределах терапевтического диапазона.

Литий

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II, включая телмисартан, отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови, сопровождающееся токсическим действием. При одновременном применении препаратов лития и АРА II рекомендуется контролировать содержание лития в сыворотке крови.

Другие гипотензивные средства

Способность телмисартана снижать АД может быть усилена при одновременном применении других гипотензивных средств. Учитывая фармакологические свойства возможно усиление действия гипотензивных средств, включая телмисартан при одновременном применении с баклофеном или аминофостином.

Одновременное применение с *рамиприлом* приводит к увеличению AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

Этанол, барбитураты, средства для общей анестезии и антидепрессанты могут способствовать развитию ортостатической гипотензии.

Кортикостероиды (системное применение)

Уменьшают антигипертензивный эффект телмисартана.

Прочие комбинации

Не выявлено клинически значимого взаимодействия с *варфарином, глибенкламидом, симвастатином, ибупрофеном, парацетамолом и амлодипином*.

Особые указания

Амлодипин

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

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться $T_{1/2}$ и снижаться клиренс препарата.

Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома “отмены”, прекращение лечения амлодипином желательно проводить, постепенно уменьшая дозу препарата.

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

Телмисартан

Нарушение функции печени

Телмисартан не следует применять у пациентов с холестазом, обструкцией желчевыводящих путей или тяжелыми нарушениями функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью), так как телмисартан выводится преимущественно с желчью.

У таких пациентов ожидается замедление выведения препарата из организма. Телмисартан следует применять с осторожностью у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью).

Реноваскулярная гипертензия

При применении препаратов, влияющих на РААС, у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом единственной функционирующей почки повышен риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

Нарушение функции почек, трансплантация почки

При применении телмисартана у пациентов с почечной недостаточностью рекомендуется контролировать сывороточное содержание калия и концентрацию креатинина. Опыт применения после недавно перенесенной трансплантации почки не описан.

Гиповолемия, гипонатриемия

У пациентов с гиповолемией и/или гипонатриемией вследствие интенсивной диуретической терапии, ограничения потребления поваренной соли, диареи или рвоты может развиваться симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата. Перед началом терапии препаратом Телминорм® АМ необходимо скорректировать нарушения водно-электролитного баланса.

Двойная блокада РААС

Одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II и алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), поэтому применение комбинации указанных препаратов расценивается как двойная блокада РААС и рекомендуется для назначения пациентам.

При абсолютной необходимости терапия с применением двойной блокады РААС должна проводиться под строгим медицинским контролем и тщательным мониторингом функции почек, содержания электролитов и АД.

Одновременное применение АРА II с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Другие состояния, сопровождающиеся активацией РААС

В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с ХСН или с заболеваниями почек, в том числе при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки), применение препаратов, влияющих на эту систему, может сопровождаться развитием острой артериальной гипотензии, гиперазотемии, олигурии и, в редких случаях, острой почечной недостаточности.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом гипотензивные препараты с ингибирующим РААС механизмом действия, как правило, неэффективны.

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

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

Гиперкалиемия

Применение влияющих на РААС лекарственных препаратов может вызвать гиперкалиемию. При одновременном применении таких препаратов следует оценить соотношение польза/риск.

Факторы риска развития гиперкалиемии:

- нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сахарный диабет;
- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на РААС (ингибиторов АПФ, АРА II) и/или калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен), калийсодержащих добавок, калийсодержащей пищевой соли, НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2 селективные, гепарин, иммуносупрессивные средства (циклоsporин или такролимус), а также триметоприм;
- сопутствующие состояния, такие как дегидратация, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз, нарушение функции почек, внезапное прогрессирование заболевания почек (инфекционные заболевания), состояния, сопровождающиеся некрозом тканей (острая ишемия конечностей, рабдомиолиз, обширная травма).

Пациентам группы риска необходимо проводить тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

Этнические особенности

Ингибиторы АПФ и АРА II (включая телмисартан) могут оказывать менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы. Возможно, это связано со снижением активности ренина при артериальной гипертензии у таких пациентов по сравнению с представителями других рас.

Прочее

Как и при лечении любыми гипотензивными средствами, чрезмерное снижение АД у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или ишемической кардиомиопатией может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом ИБС может протекать бессимптомно, вследствие чего не быть диагностированной. Пациенты с сахарным диабетом должны пройти соответствующую диагностику, например, пробу с физической нагрузкой, для диагностирования и лечения ИБС, соответственно, перед началом лечения препаратом Телминорм® АМ.

У пациентов с сахарным диабетом с дополнительным сердечно-сосудистым риском (т.е. сопутствующей ИБС), риск фатального инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти может быть увеличен при лечении гипотензивными средствами, такими как АРА II и ингибиторами АПФ.

Пациенты с сахарным диабетом, получающие инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь

При применении телмисартана у таких пациентов возможно развитие гипогликемии. Рекомендовано регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови и при необходимости проводить коррекцию дозы гипогликемических средств.

Другие указания

Комбинированный препарат Телминорм® АМ эффективен при терапии пациентов негроидной расы (в этой популяции обычно снижена активность ренина в крови).

Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда

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

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Исследований влияния на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводились. Однако следует принимать во внимание, что во время лечения могут отмечаться такие нежелательные эффекты, как обморок, сонливость или головокружение. Поэтому во время управления автотранспортом или механизмами следует соблюдать осторожность. Если пациенты испытывают эти ощущения, им следует избегать выполнения таких потенциально опасных действий, как вождение автотранспорта или управление механизмами.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг + 40 мг.

По 10 таблеток в Al/Al блистер.

По 1, 3 или 10 вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/Организация, принимающая претензии

«Микро Лабс Лимитед»

Участки с S-155 по S-159 и N1 Фаза III и IV, Верна Индастриал Эстейт, Верна Сальсетте Гоа, 403722, Индия

Претензии направлять по адресу:

Представительство «Микро Лабс Лимитед» в РФ:

119571, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 148, офис 57/58

тел. / факс: (495) 937 27 70/ (495)937 27 71

Представитель компании
«Микро Лабс Лимитед»

