

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.08.2025 № 1326
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20961/01/01
№ UA/20961/01/02
№ UA/20961/01/03
№ UA/20961/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Телміста® Trio
(Telmista® Trio)

Склад:

діючі речовини: телмісартан, амлодипін, гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить 40 мг телмісартану, 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) та 12,5 мг гідрохлоротіазиду або 80 мг телмісартану, 5 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) та 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 80 мг телмісартану, 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) та 12,5 мг гідрохлоротіазиду, або 80 мг телмісартану, 10 мг амлодипіну (у вигляді амлодипіну бесилату) та 25 мг гідрохлоротіазиду;

допоміжні речовини: повідон К30, натрію гідроксид, лактози моногідрат, меглюмін, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна, натрію стеарилфумарат, крохмаль прежелатинізований, натрію крохмальгліколят, тип А, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид жовтий (Е 172) – *лише для таблеток, 40 мг/5 мг/12,5 мг, 80 мг/10 мг/12,5 мг, 80 мг/10 мг/25 мг*, заліза оксид червоний (Е 172) – *лише для таблеток, 80 мг/5 мг/ 12,5 мг, 80 мг/10 мг/12,5 мг*.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Телміста® Trio, таблетки, 40 мг/5 мг/12,5 мг: круглі, двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку від білого до майже білого кольору з гравіюванням L1, з іншого боку – коричнювато-жовтого кольору, крапчасті;

Телміста® Trio, таблетки, 80 мг/5 мг/12,5 мг: овальні, двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку від білого до майже білого кольору з гравіюванням L2, з іншого боку – рожевого кольору, крапчасті;

Телміста® Trio, таблетки, 80 мг/10 мг/12,5 мг: овальні, двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку від білого до майже білого кольору з гравіюванням L3, з іншого боку – помаранчевого кольору, крапчасті;

Телміста® Trio, таблетки, 80 мг/10 мг/25 мг: овальні, двоопуклі, двошарові таблетки, з одного боку від білого до майже білого кольору з гравіюванням L4, з іншого боку – коричнювато-жовтого кольору, крапчасті.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему. Антагоністи ангіотензину II та блокатори кальцієвих каналів, інші комбінації.
Код АТХ C09DX08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Телміста® Trio є комбінацією антагоніста рецепторів ангіотензину II телмісартану, інгібітора інфлюкс-іонів кальцію амлодипіну та тiazидного діуретика гідрохлоротіазиду.

Механізм дії

Телмісартан – специфічний та ефективний пероральний антагоніст рецепторів ангіотензину 1 (AT₁). Телмісартан з дуже високою спорідненістю заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування на рецепторах субтипу AT₁, які відповідають за відомі ефекти ангіотензину II. Телмісартан не виявляє будь-якого часткового агоністичного впливу на AT₁-рецептор. Телмісартан селективно зв'язує AT₁-рецептор. Зв'язування є довготривалим. Телмісартан не виявляє спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT₂ та інші, менш вивчені AT-рецептори. Функціональна роль цих рецепторів невідома, як невідомий ефект їх можливого «надстимулювання» ангіотензином II, рівень якого підвищується під впливом телмісартану. Телмісартан знижує рівні альдостерону в плазмі крові. Телмісартан не інгібує ренін у плазмі людини, не блокує іонні канали. Телмісартан не інгібує ангіотензин-перетворюючий ензим (кініназа II), ензим, що також руйнує брадикінін. Тому не слід очікувати потенціювання побічних ефектів, опосередкованих брадикініном.

Амлодипін – це інгібітор інфлюкс-іонів кальцію дигідропіридинової групи (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію), пригнічує трансмембранне проникнення іонів кальцію в гладкі м'язи серця та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну обумовлений розслаблюючим ефектом на гладкі м'язи судин.

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків до кінця не вивчений. Тіазиди впливають на механізми реабсорбції електролітів у ниркових каналах, безпосередньо збільшуючи виведення натрію та хлориду приблизно в аналогічних кількостях. Діуретична дія гідрохлоротіазиду зменшує об'єм плазми крові, підвищує активність реніну в плазмі крові, збільшує секрецію альдостерону з подальшим збільшенням вмісту калію у сечі та втратою бікарбонату та зниженням рівня калію в сироватці крові. Імовірно, завдяки блокуванню ренін-ангіотензин-альдостеронової системи одночасне застосування з телмісартаном зменшує втрату калію, пов'язану з цими діуретиками.

Фармакодинамічні ефекти

У здорових добровольців 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.

Після першої дози телмісартану антигіпертензивна активність поступово проявляється протягом 3 годин. Максимальне зниження артеріального тиску, як правило, досягається через 4-8 тижнів після початку лікування та зберігається протягом тривалого лікування. Антигіпертензивний ефект утримується постійно протягом 24 годин після прийому лікарського засобу, включаючи останні 4 години перед наступним прийомом, що підтверджено при амбулаторному моніторингу артеріального тиску. Це підтверджено вимірюваннями, проведеними в момент максимального ефекту та безпосередньо перед введенням подальшої дози (співвідношення мінімальний/максимальний ефект стабільно вище 80 % після введення доз 40 та 80 мг телмісартану в плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях).

У хворих на артеріальну гіпертензію телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск без впливу на частоту пульсу. Антигіпертензивна ефективність телмісартану співставна з ефективністю речовин-представників інших класів антигіпертонічних 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 імовірності синдрому відміни.

Під час клінічних досліджень, у яких порівнювали два антигіпертензивні препарати, частота появи сухого кашлю була значно нижчою в пацієнтів, які приймали телмісартан, ніж у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією введення амлодипіну один раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску в положенні лежачи та стоячи, протягом 24-годинного інтервалу. Через повільний початок дії гостра артеріальна гіпотензія не характерна при прийомі амлодипіну. Амлодипін не асоціювався з будь-якими побічними метаболічними ефектами чи змінами ліпідів у плазмі та підходить для пацієнтів з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

При застосуванні гідрохлоротіазиду діурез починається через 2 години, а максимальний ефект досягається прибл. через 4 години, тоді як дія зберігається протягом прибл. 6-12 годин.

Клінічна ефективність та безпека потрійної комбінації

У дослідженні (N = 393) з оцінки ефективності та безпеки телмісартану 80 мг/амлодипіну 5 мг/гідрохлоротіазиду 12,5 мг (ТАГ 80/5/12,5 мг) у лікуванні артеріальної гіпертензії, неконтрольованої комбінацією телмісартан 80 мг/амлодипін 5 мг (ТА 80/ 5 мг), пацієнти зі стійким підвищенням артеріального тиску проходили 8-тижневий період подвійного сліпого лікування. Пацієнти, які не досягли цільового значення після 6-тижневого вступного періоду, були рандомізовані у групу ТАГ 80/5/12,5 мг або ТА 80/5 мг. Після 8 тижнів лікування у групі потрійної комбінації спостерігалось значно більш скориговане середнє зниження ДАТ та САТ у положенні сидячи порівняно з групою подвійної комбінації з різницею -3,9 мм рт.ст. (95 % ДІ: від -5,3 до -2,4; $P < 0,0001$) та -5,3 мм рт.ст. (95 % ДІ: від -7,6 до -3,1; $P < 0,0001$) відповідно.

Метою іншого дослідження (N = 132) було порівняти вплив ТАГН 80/5/12,5 з комбінацією телмісартан 80 мг/гідрохлоротіазид 12,5 мг (ТГ 80/12,5) на зниження артеріального тиску у пацієнтів з есенціальною гіпертензією з неналежним контролем. Пацієнти були рандомізовані у групу подвійного сліпого лікування ТАГ або ТА протягом 8 тижнів після 6-тижневого вступного періоду ТГ 80/12,5 мг. Після 8 тижнів лікування у групі потрійної комбінації спостерігалось значно більш скориговане середнє зниження ДАТ та САТ у положенні сидячи порівняно з групою подвійної комбінації з різницею -6,2 мм рт.ст. (95 % ДІ: від -8,6 до -3,8; $P < 0,0001$) та -8,6 мм рт.ст. (95 % ДІ: від -13,0 до -4,1; $P = 0,0002$) відповідно.

У 8-тижневому дослідженні (N = 310) хворі на артеріальну гіпертензію проходили 4-тижневий вступний період з ТА 40/5 мг. Потім пацієнти з неконтрольованою артеріальною гіпертензією через 4 тижні, незважаючи на лікування ТА, були рандомізовані у групу ТАГ 40/5/12,5 мг або ТА 40/5 мг протягом 2 тижнів. Після цього пацієнти проходили 6-тижневий період лікування ТАГ 80/10/12,5 мг та ТА 80/10 мг з більш високою дозою. У групі ТАГ спостерігалось значно більше зниження середнього САТ у положенні сидячи порівняно з групою ТА (-18,7 [1,1] та -12,2 [1,1] мм рт.ст., $P < 0,001$). Подібні результати спостерігались щодо змін середнього ДАТ у положенні сидячи (9,3 [0,6] та -7,0 [0,6] мм рт.ст.; $P = 0,013$).

Клінічна ефективність та безпека потрійної комбінації

У подвійному сліпому контрольованому клінічному дослідженні (n = 687 пацієнтів, яких оцінили на предмет ефективності) у пацієнтів, які не відповіли на комбінацію телмісартан/гідрохлоротіазид 80 мг/12,5 мг, спостерігався додатковий вплив комбінації 80 мг/25 мг на зниження артеріального тиску (2,7/1,6 мм рт.ст. (САТ/ДАТ)) порівняно з продовженням лікування комбінацією 80 мг/12,5 мг (різниця змін скоригованих середніх значень порівняно з вихідним рівнем). У дослідженні подальшого спостереження з комбінацією 80 мг/25 мг артеріальний тиск додатково знизився (що призвело до загального зниження на 11,5/9,9 мм рт.ст. (САТ/ДАТ)).

У сукупному аналізі двох аналогічних 8-тижневих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень порівняно з комбінацією валсартан/гідрохлоротіазид 160 мг/25 мг (n = 2121 пацієнт, якого оцінили на предмет ефективності) спостерігався значно більший вплив комбінації телмісартан/гідрохлоротіазид 80 мг/25 мг на зниження артеріального тиску (2,2/1,2 мм рт.ст. (САТ/ДАТ)) (різниця змін скоригованих середніх значень порівняно з вихідним рівнем відповідно).

Профілактика серцево-судинних захворювань

У дослідженні ONTARGET (дослідження терапії, що триває до отримання остаточного результату, тільки телмісартаном та телмісартаном спільно з раміприлом) порівнювався вплив телмісартану, раміприлу та комбінації телмісартан/раміприл на серцево-судинні наслідки у 25 620 пацієнтів у віці від 55 років з наявністю в анамнезі ішемічної хвороби серця, інсульту, мікроінсульту, захворювання периферичних артерій або цукрового діабету 2-го типу, що супроводжується ознаками ураження органів-мішеней (наприклад, ретинопатія, гіпертрофія лівого шлуночка, макро- або мікроальбумінурія), що належать до групи ризику серцево-судинних явищ.

Пацієнти були рандомізовані в одну з трьох груп лікування: телмісартан 80 мг (n = 8542), раміприл 10 мг (n = 8576) або комбінація телмісартан 80 мг/раміприл 10 мг (n = 8502) та спостерігались в середньому протягом 4,5 років.

Телмісартан продемонстрував подібний до раміприлу вплив на зниження первинної комбінованої кінцевої точки смерті від серцево-судинних захворювань, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності. Частота первинної кінцевої точки була подібною в групах телмісартану (16,7 %) та раміприлу (16,5 %). Відношення ризиків для телмісартану та раміприлу становило 1,01 (97,5 % ДІ 0,93-1,10, p (не менша ефективність) = 0,0019 з межею 1,13). Коефіцієнт смертності від усіх причин становив 11,6 % та 11,8 % серед пацієнтів у групі телмісартану та раміприлу відповідно.

Телмісартан виявився таким же ефективним, як і раміприл, щодо попередньо визначеної вторинної кінцевої точки смерті від серцево-судинних захворювань, нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту [0,99 (97,5 % ДІ 0,90-1,08), p (не менша ефективність) = 0,0004], первинної кінцевої точки у порівняльному дослідженні HOPE (дослідження з оцінки профілактики серцевих наслідків), в якому досліджувався ефект раміприлу порівняно з плацебо.

У дослідженні TRANSCEND пацієнтів з непереносимістю іАПФ (з подібними критеріями включення, що й у дослідженні ONTARGET) рандомізували у групу телмісартану 80 мг (n = 2954) або плацебо (n = 2972), крім стандартного лікування. Середня тривалість подальшого спостереження становила 4 роки та 8 місяців. Не спостерігалось статистично значущої різниці в частоті первинної комбінованої кінцевої точки (смерть від серцево-судинних захворювань, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт або госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності) [15,7 % у групі телмісартану та 17,0 % у групі плацебо з відношенням ризиків 0,92 (95 % ДІ 0,81-1,05, p = 0,22)]. Існують докази користі телмісартану порівняно з плацебо щодо попередньо визначеної вторинної комбінованої кінцевої точки смерті від серцево-судинних захворювань, нефатального інфаркту міокарда та нефатального інсульту [0,87 (95 % ДІ 0,76-1,00, p = 0,048)]. Відсутні докази користі щодо смертності від серцево-судинних захворювань (відношення ризиків 1,03, 95 % ДІ 0,85-1,24).

Кашель та ангіоневротичний набряк спостерігалися рідше у пацієнтів у групі телмісартану, ніж у пацієнтів у групі раміприлу, тоді як артеріальна гіпотензія спостерігалася частіше при застосуванні телмісартану.

Комбінація телмісартану та раміприлу не мала додаткової переваги порівняно з раміприлом або телмісартаном окремо. Коефіцієнти смертності від серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин були чисельно вищими при застосуванні комбінації. Крім того, спостерігалася значно більша частота гіперкаліємії, ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії та синкопе в групі комбінованого лікування. Тому застосування комбінації телмісартан/раміприл не рекомендується у цій групі пацієнтів.

У дослідженні «Ефективність застосування для профілактики повторного інсульту» (PRoFESS) у пацієнтів віком 50 років та старше, які нещодавно перенесли інсульт, частота розвитку сепсису при застосуванні телмісартану, порівняно з плацебо, становила 0,70 % та 0,49 %, відповідно [ЧВ (частота відповіді) 1,43 (95 % довірчий інтервал 1,00-2,06)], а частота випадків сепсису з летальними наслідками в пацієнтів, які приймали телмісартан, порівняно з плацебо, становила 0,33 % та 0,16 % [ЧВ 2,07 (95 % довірчий інтервал 1,14-3,76)]. Повідомлялося, що в пацієнтів, які приймали телмісартан, спостерігався вищий рівень випадків сепсису, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Це може бути як випадковістю, так і ознакою процесу, суть якого наразі невідома.

Одночасне застосування інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (дослідження терапії, що триває до отримання остаточного результату, тільки телмісартаном та телмісартаном спільно з раміприлом) та VA NEPHRON-D (дослідження нефропатії при цукровому діабеті, спонсовано Міністерством зі справ ветеранів)).

ONTARGET було дослідженням, проведеним за участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом 2 типу, що супроводжується ознаками ураження органу-мішені.

VA NEPHRON-D було дослідженням, проведеним за участю пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та діабетичною нефропатією.

Ці дослідження не виявили значущого сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на летальність від них, тоді як у порівнянні з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість фармакодинамічних властивостей, ці результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Однотимчасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II протипоказано пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (дослідження зі встановленням кінцевих точок серцево-судинних захворювань та хвороби нирок при застосуванні аліскірену у хворих на цукровий діабет 2-го типу) було дослідженням, призначене для випробування користі додавання аліскірену до стандартної терапії з інгібітором АПФ або блокатором рецептора ангіотензину II для пацієнтів з цукровим діабетом типу 2 та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або і тим, і іншим. Це дослідження було припинено раніше у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Смертність від серцево-судинних захворювань і випадки виникнення інсульту були частішими в групі, що приймала аліскірен, ніж у групі, що приймала плацебо, а повідомлення про побічні явища й серйозні побічні явища (гіперкаліємія, артеріальна гіпотензія й порушення функції нирок) були частішими в групі, яка приймала аліскірен, ніж у групі, яка приймала плацебо.

Епідеміологічні дослідження показали, що тривале лікування гідрохлоротіазидом знижує ризик серцево-судинної смертності та захворюваності.

Вплив комбінації фіксованих доз телмісартану/ГХТЗ на смертність та серцево-судинну захворюваність наразі невідомий.

Клінічне дослідження для профілактики інфаркту міокарда (ALLHAT)

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження з захворюваності і смертності «Клінічне дослідження для профілактики інфаркту міокарда з артеріальним тиском і зниженням ліпідів» (ALLHAT) для порівняння новіших методів лікування: амлодипіну 2,5-10 мг/добу (блокатор кальцієвих каналів) або лізиноприлу 10-40 мг/день (інгібітор АПФ) в якості терапії першої лінії в порівнянні з лікуванням тіазидовим діуретиком з хлороталідомом 12,5-25 мг/день при легкій і помірній гіпертонії.

Загалом 33 357 пацієнтів з гіпертонічною хворобою у віці від 55 років рандомізували і спостерігали в середньому протягом 4,9 років. Пацієнти мали, принаймні, один додатковий фактор ризику для ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда або інсульт (> 6 місяців до включення в дослідження) або документовані інші атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (в цілому 51,5 %), діабет 2 типу (36,1 %), холестерин-ЛПВЩ < 35 мг/дл (11,6 %), гіпертрофія лівого шлуночка, діагностована за допомогою електрокардіограми або ехокардіографії (20,9 %), куріння сигарет в даний час (21,9 %).

Первинна кінцева точка складалася із смертельної ішемічної хвороби серця або нефатального інфаркту міокарда. Первинна кінцева точка достовірно не відрізнялася між терапіями на основі амлодипіну і хлороталідону: ЧВ 0,98 95 % ДІ (0,90-1,07) $p = 0,65$. Серед вторинних кінцевих точок частота серцевої недостатності (частина складеного комбінованого серцево-судинного показника) була значно вище в групі амлодипіну порівняно з групою хлороталідону (10,2 % та 7,7 %, ВР 1,38, 95 % ДІ [1,25-1,52], $p < 0,001$). Тим не менш, не було суттєвої різниці між амлодипіном і хлороталідомом при лікуванні будь-якої причини смерті: ЧВ 0,96 95 % ДІ [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Немеланомний рак шкіри

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між ГХТЗ і НМРШ. Одне дослідження включало популяцію, що складалася з 71 533 випадків БКК і 8 629 випадків ПКК, які відповідали 1 430 833 і 172 462 контрольним популяціям відповідно. Високе використання ГХТЗ ($\geq 50\,000$ мг сукупно) було пов'язане зі скоригованим ВШ (відношення шансів) 1,29 (95 % ДІ: 1,23-1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68-4,31) для ПКК. Чітка кумулятивна дозозалежна відповідь спостерігалася як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) і впливом ГХТЗ: 633 випадки раку губи були зіставлені з контрольною популяцією у розмірі 63 067 за допомогою стратегії вибірки на основі ризику. Кумулятивний зв'язок «доза-реакція» був продемонстрований за допомогою скоригованого ВШ 2,1 (95 % ДІ: 1,7-2,6), збільшуючись до ВШ 3,9 (3,0-4,9) при високій дозі (~25 000 мг) та ВШ 7,7 (5,7-10,5) при найвищій кумулятивній дозі (~100 000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Супутне застосування амлодипіну, гідрохлоротіазиду та телмісартану не впливає на фармакокінетику обох речовин у здорових добровольців.

Всмоктування

Телмісартан: Після перорального введення максимальна концентрація телмісартану досягається через 0,5-1,5 год. Абсолютна біодоступність телмісартану при дозах 40 мг та 160 мг становила 42 % та 58 % відповідно. Їжа дещо знижує біодоступність телмісартану зі зменшенням площі під кривою «концентрація-час» (AUC) прибіл. на 6 % при прийомі таблетки 40 мг та прибіл. на 19 % після прийому дози 160 мг. Через 3 години після прийому концентрація в плазмі крові однакова незалежно від того, приймають телмісартан натщесерце або з їжею. Вважається, що невелике зниження AUC не спричиняє зниження терапевтичної ефективності. Телмісартан не накопичується в плазмі крові при багаторазовому застосуванні.

Амлодипін: Після перорального прийому терапевтичних доз амлодипін добре абсорбується, максимальна концентрація лікарського засобу в плазмі крові спостерігається через 6-12 год. Абсолютна біодоступність становить 64-80 %. Біодоступність амлодипіну не залежить від прийому їжі.

Гідрохлоротіазид: Після перорального введення лікарського засобу Телміста® Тріо максимальна концентрація гідрохлоротіазиду досягається прибіл. через 1-3 год. Виходячи з кумулятивного виведення гідрохлоротіазиду із сечею, абсолютна біодоступність становила прибіл. 60 %.

Розподіл

Телмісартан активно зв'язується з протеїнами плазми (> 99,5 %), здебільшого з альбуміном та альфа-1 кислим глікопротеїном. Теоретичний об'єм розподілу телмісартану становить прибіл. 500 л, що свідчить про додаткове тканинне зв'язування.

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

Гідрохлоротіазид на 68 % зв'язується з білками плазми крові, а його теоретичний об'єм розподілу становить 0,83-1,14 л/кг.

Метаболізм

Телмісартан метаболізується шляхом кон'югації з утворенням фармакологічно неактивного ацилглюкуроніду. Глюкуронід вихідної сполуки є єдиним метаболітом, виявленим у людей. Після разової дози ^{14}C -міченого телмісартану глюкуронід становить прибіл. 11 % виміряної радіоактивності в плазмі крові. Ізоферменти цитохрому Р450 не беруть участь у метаболізмі телмісартану.

Амлодипін: Період напіввиведення з плазми у кінцевій фазі становить 35-50 годин, що співпадає з прийомом лікарського засобу один раз на добу.

Гідрохлоротіазид не метаболізується в організмі людини.

Вивільнення

Телмісартан: Після внутрішньовенного або перорального введення ^{14}C -міченого телмісартану більша частина введеної дози (> 97 %) виводилася з калом шляхом біліарної екскреції. Тільки незначний об'єм був виявлений у сечі. Загальний плазматичний кліренс телмісартану після перорального застосування становить > 1500 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення становить більше 20 годин.

Амлодипін активно метаболізується печінкою до неактивних метаболітів, при цьому 10 % вихідної сполуки і 60 % метаболітів виводяться із сечею.

Гідрохлоротіазид виділяється майже повністю у незмінній формі з сечею. Прибл. 60 % пероральної дози виводиться у незмінену вигляді протягом 48 год. Ренальний кліренс становить прибл. 250-300 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення гідрохлоротіазиду становить 10-15 год.

Лінійність/нелінійність

Телмісартан: Фармакокінетика телмісартану для перорального застосування є нелінійною при збільшенні дози з 20 до 160 мг з більш ніж пропорційним підвищенням концентрації в плазмі (C_{max} та AUC) зі збільшенням доз. Телмісартан не накопичується в плазмі значною мірою при повторних застосуваннях.

Амлодипін та гідрохлоротіазид мають лінійну фармакокінетику.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Люди літнього віку

Фармакокінетика телмісартану не відрізняється у пацієнтів літнього віку та пацієнтів у віці до 65 років.

Час досягнення пікових концентрацій амлодипіну в плазмі однаковий у молодих пацієнтів та пацієнтів літнього віку. Кліренс амлодипіну у людей похилого віку має тенденцію до зменшення, внаслідок чого зростає значення AUC та період напіввиведення. Збільшення значення AUC та подовження періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю були на рівні очікуваних для пацієнтів вікової групи, яка досліджувалася.

Стать

Концентрація телмісартану в плазмі крові у жінок загалом у 2-3 рази вища, ніж у чоловіків. Однак, за даними клінічних досліджень, рівень зниження артеріального тиску у жінок суттєво не зростає, як і кількість випадків ортостатичної гіпотензії. Необхідності в коригуванні дози немає.

У жінок спостерігається тенденція до більшої, ніж у чоловіків, концентрації гідрохлоротіазиду, але клінічного значення це не має.

Пацієнти з порушеннями функцій нирок

Нижчі концентрації в плазмі спостерігалися у пацієнтів з нирковою недостатністю на діалізі. У пацієнтів з нирковою недостатністю телмісартан значною мірою зв'язується з білками плазми і не виводиться за допомогою діалізу. Період напіввиведення є незмінним у пацієнтів із порушенням функції нирок.

У пацієнтів з нирковою недостатністю швидкість елімінації гідрохлоротіазиду зменшується. В типових дослідженнях у пацієнтів із середнім кліренсом креатиніну 90 мл/хв період напіввиведення гідрохлоротіазиду зростає. У пацієнтів з видаленою або відсутньою ниркою період напіввиведення становить прибл. 34 год.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Під час фармакокінетичних досліджень у пацієнтів з порушенням функції печінки було виявлено зростання абсолютної біодоступності прибл. до 100 %. Період напіввиведення не змінюється у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Зібрано вкрай мало клінічних даних щодо прийому амлодипіну пацієнтами з порушенням функції печінки. У пацієнтів з печінковою недостатністю спостерігається знижений кліренс амлодипіну, що веде до подовження періоду напіввиведення та збільшення значення AUC прибл. на 40-60 %.

Діти

Популяційне дослідження фармакокінетики було проведено за участю 74 дітей з артеріальною гіпертензією у віці 1-17 років (з 34 пацієнтів у віці 6-12 років та 28 пацієнтів у віці 13-17 років), які отримували амлодипін у дозі 1,25-20 мг один або два рази на день. У дітей у віці 6-12 років та у підлітків у віці 13-17 років типовий кліренс при пероральному введенні (CL/F) становив 22,5 та 27,4 л/год відповідно у чоловіків та 16,4 та 21,3 л/год відповідно у жінок. Спостерігалася велика варіабельність в експозиції між окремими особами. Дані про дітей у віці до 6 років обмежені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Телміста® Тріо показаний для лікування есенціальної гіпертензії як замісна терапія у дорослих пацієнтів з адекватним контролем двокомпонентної форми телмісартану/гідрохлоротіазиду та однокомпонентної форми амлодипіну, що застосовуються одночасно в тій самій дозі, що й у комбінації, але як окремі таблетки.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якої з діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату.
- Підвищена чутливість до інших похідних сульфонамідів (оскільки гідрохлоротіазид є похідним сульфонамідів).
- Вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Холестаз і обструктивні захворювання жовчних шляхів.
- Тяжка печінкова недостатність.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв), анурія.
- Рефракторна гіпокаліємія/гіпонатріємія, гіперкальціємія.
- Годування груддю.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Дитячий вік (до 18 років).
- Тяжка артеріальна гіпотензія.
- Шок (включаючи кардіогенний шок).
- Обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти високого ступеня).
- Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.
- Одночасне застосування препарату Телміста® Тріо з лікарськими засобами, що містять аліскірен, протипоказане хворим на цукровий діабет або пацієнтам з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодії, пов'язані з телмісартаном та гідрохлоротіазидом

Препарати літію

Повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та зростання його токсичності при одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ. Також дуже рідко повідомлялося про такі прояви при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II (у т.ч. Телміста® Тріо). Комбінація літію та лікарського засобу Телміста® Тріо не рекомендується (див. розділ). Якщо застосування такої комбінації вважається необхідним, рекомендовано ретельно перевіряти рівень літію в сироватці крові протягом комбінованого лікування.

Лікарські засоби, пов'язані з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад, інші калійуретичні діуретики, проносні засоби, кортикостероїди, АКТГ, амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G натрієва сіль, саліцилова кислота та похідні)

Якщо ці речовини призначають з комбінацією гідрохлоротіазид/телмісартан, рекомендується контролювати рівень калію в плазмі крові. Ці лікарські засоби можуть посилювати ефект гідрохлоротіазиду на рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Йодовмісні контрастні засоби

У випадку індукованої діуретиками дегідратації підвищується ризик розвитку гострої ниркової недостатності, переважно при застосуванні високих доз йодовмісних контрастних засобів. Пацієнти потребують регідратації до введення йодовмісних препаратів.

Лікарські засоби, що можуть підвищувати рівень калію або спричиняти гіперкаліємію (наприклад, інгібітори АПФ, калійзберігаючі діуретики, калієві добавки, сольові заміники, що містять калій, циклоспорин або інші лікарські засоби, такі як гепарин натрію).

Якщо ці лікарські засоби призначають з комбінацією гідрохлоротіазид/телмісартан, рекомендується контролювати рівень калію в плазмі крові. Виходячи з досвіду застосування інших лікарських засобів, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему, супутнє застосування вищевказаних лікарських засобів може спричинити підвищення рівня калію в сироватці крові, тому не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, на які впливає зміна вмісту калію в сироватці крові

Періодичний контроль вмісту калію в сироватці крові та ЕКГ рекомендовані при одночасному прийомі лікарського засобу Телміста® Тріо з лікарськими засобами, на які впливає зміна вмісту калію в сироватці крові (наприклад, глікозиди наперстянки та антиаритмічні препарати), а також з нижчезазначеними засобами (в тому числі з антиаритмічними), що спричиняють тахікардію типу «пірует», при цьому гіпокаліємія є сприятливим фактором тахікардії типу «пірует».

- антиаритмічні препарати класу Ia (наприклад, хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (наприклад, аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад, тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлупіразин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);
- інші препарати (наприклад, бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин для внутрішньовенного введення, галофантрин, мізоластин, пентамідин, терфенадин, вінкамідин для внутрішньовенного введення).

Глікозиди наперстянки

Гіпокаліємія або гіпомagneмія, спричинена застосуванням тіазидів, сприяє виникненню аритмії, спричиненої застосуванням наперстянки (див. розділ «Особливості застосування»).

Дигоксин

При супутньому застосуванні телмісартану з дигоксином спостерігалось підвищення середньої максимальної (49 %) та мінімальної концентрації (20 %) дигоксину в плазмі крові. На початку, при коригуванні та відміні телмісартану слід підтримувати рівні дигоксину в межах терапевтичного діапазону.

Інші антигіпертензивні лікарські засоби

Телмісартан може посилювати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних лікарських засобів.

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвійне блокування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через комбіноване застосування інгібіторів АПФ, блокувальних рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язане з високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у тому числі ниркова недостатність), у порівнянні із застосуванням лише РААС-діючого препарату (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Протидіабетичні препарати (пероральні гіпоглікемічні засоби та інсулін)

Може знадобитися коригування дози протидіабетичних препаратів (див. Розділ «Особливості застосування»).

Метформін

Метформін слід застосовувати з обережністю з огляду на ризик лактатного ацидозу за рахунок можливої зумовленої гідрохлоротіазидом функціональної ниркової недостатності.

Холестирамін та смоли коlestиполу

Аніоннообмінні смоли можуть зменшити всмоктування гідрохлоротіазиду.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

Терапія НПЗП (зокрема ацетилсаліцилова кислота в дозах, призначених для лікування запальних процесів, інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗП) можуть зменшувати діуретичний, натрійуретичний та антигіпертензивний ефект тіазидних діуретиків та антагоністів рецепторів ангіотензину II.

У деяких пацієнтів з порушеннями функції нирок (наприклад, у пацієнтів з дегідратацією чи в пацієнтів літнього віку з порушеннями ниркової функції) одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення функції нирок, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай є оборотною. Тому таку комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Пацієнти повинні вживати достатню кількість рідини, а також слід враховувати необхідність моніторингу функції нирок після початку супутньої терапії та періодичного моніторингу згодом.

В одному дослідженні супутнє застосування телмісартану та раміприлу призвело до збільшення AUC_{0-24} та C_{max} раміприлу та раміприлату у 2,5 рази. Клінічна значущість цих даних невідома.

Пресорні аміни (наприклад, норадреналін)

Реакція у відповідь на пресорні аміни може знизитись.

Недеполяризуючі міорелаксанти (наприклад, тубокурарин)

Дія недеполяризуючих міорелаксантів може посилюватись гідрохлоротіазидом.

Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (наприклад, пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол)

Може знадобитися коригування дози урикозуричних лікарських засобів, оскільки гідрохлоротіазид може підвищувати рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може знадобитися збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Супутній прийом тіазиду може підвищити частоту появи реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Кальцієві солі

Тіазидні діуретики можуть підвищувати рівень кальцію у сироватці крові шляхом зниження виведення. Якщо призначають препарати, що містять кальцій, або кальційзберігаючі лікарські засоби (наприклад, вітамін D), слід контролювати рівень кальцію в сироватці крові та відповідно коригувати дозу кальцію.

Бета-блокатори та діазоксид

Гіперглікемічний ефект бета-блокаторів та діазоксиду може бути посилений тіазидами.

Антихолінергічні засоби (наприклад, атропін, біпериден) збільшують біодоступність тіазидних діуретиків внаслідок зниження моторики шлунково-кишкового тракту і швидкості випорожнення шлунка.

Амантадин

Тіазиди можуть збільшувати ризик побічних реакцій, спричинених амантадином.

Цитотоксичні препарати (наприклад, циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть знижувати виведення цитотоксичних лікарських засобів нирками та посилити їхній мієлосупресивний ефект.

На підставі фармакологічних властивостей баклофену та аміфостину можна очікувати, що ці лікарські засоби можуть підсилити гіпотензивну дію всіх антигіпертензивних засобів, включно з телмісартаном.

Крім того, загострення ортостатичної гіпотензії можуть спричинити алкоголь, барбітурати, наркотики або антидепресанти.

Саліцилати. При застосуванні високих доз саліцилатів гідрохлортіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

Метилдопа. Повідомлялося про окремі випадки виникнення гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлортіазиду та метилдопи.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватись гіперурикемія та зростати ризик ускладнень на зразок подагри.

Вплив лікарських засобів на результати лабораторних аналізів. Через вплив на обмін кальцію тіазиди можуть впливати на результати оцінки функції парашитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

Карбамазепін. З огляду на ризик симптомної гіпонатріємії необхідно здійснювати клінічний та біологічний моніторинг.

Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКГГ та стимулюючі проносні засоби. Гідрохлортіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Взаємодії, пов'язані з амлодипіном

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін

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).

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

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 зловживань гіпертермії пацієнтам та при лікуванні зловживань гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби

Ефекти зниження артеріального тиску пов'язані з амлодипіном доповнюються ефектами зниження артеріального тиску іншими лікарськими засобами з антигіпертензивними властивостями.

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.

Кларитроміцин: Кларитроміцин є інгібітором CYP3A4. Існує підвищений ризик гіпотензії у пацієнтів, які отримують кларитроміцин з амлодипіном. Рекомендується ретельне спостереження за пацієнтами при одночасному застосуванні амлодипіну з кларитроміцином.

Механічна мішень інгібіторів рапаміцину (mTOR): інгібітори mTOR, такі як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні інгібіторів mTOR амлодипін може збільшити експозицію інгібіторів mTOR.

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.

У клінічних дослідженнях взаємодії амлодипін не впливав на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Особливості застосування.

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

Порушення функцій печінки. Препарат Телміста® Тріо 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.

Орім того, препарат Телміста® Тріо слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції печінки або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спровокувати печінкову кому. Клінічного досвіду застосування препарату Телміста® Тріо пацієнтам із порушенням функції печінки немає.

У пацієнтів із порушенням функції печінки період напіввиведення амлодипіну подовжується, а значення АUC вищі. Слід бути обережними при збільшенні дози амлодипіну.

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про кишковий ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували антагоністи 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 антагоністів рецепторів ангіотензину II. У випадку якщо діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Реноваскулярна 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. Препарат Телміста® Тріо не слід застосовувати пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) (див. розділ «Особливості застосування»). Немає досвіду застосування препарату Телміста® Тріо пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки. Досвід застосування Телміста® Тріо у пацієнтів із легким та помірним порушенням функції нирок незначний, тому рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові. У пацієнтів з порушенням функції нирок може виникнути азотемія, пов'язана з тіазидними діуретиками.

Телмісартан не видаляється з крові за допомогою гемофільтрації та не піддається діалізу.

Зміни концентрації амлодипіну в плазмі не корелюють зі ступенем порушення функції нирок. Амлодипін не піддається діалізу.

Пацієнти зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом рідини та/або натрієм. Симптоматична гіпотензія, особливо після першої дози, може виникати у пацієнтів зі зниженим об'ємом рідини та/або натрію внаслідок діуретичної терапії, сольових обмежень у дієті, діареї або блювання. Перед застосуванням препарату Телміста® Тріо такі стани, особливо зниження внутрішньосудинного об'єму рідини та/або натрію, необхідно коригувати.

При застосуванні гідрохлоротіазиду спостерігалися поодинокі випадки гіпонатріємії, що супроводжувалися неврологічними симптомами (нудота, прогресуюча дезорієнтація, апатія).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують докази, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, 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 Телміста® Тріо 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.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Терапія тіазідами може порушувати толерантність до глюкози, тоді як гіпоглікемія може виникнути у хворих на діабет, які отримують інсулін або протидіабетичну терапію та лікування телмісартаном. Тому у цих пацієнтів слід розглянути можливість моніторингу рівня глюкози в крові; за показаннями може знадобитися корекція дози інсуліну або протидіабетичних засобів. Латентний цукровий діабет може проявлятися під час терапії тіазідами.

Підвищення рівня холестерину та тригліцеридів було пов'язане з терапією тіазидними діуретиками; однак при дозі 12,5 мг, що міститься в препараті Телміста® Тріо, повідомлялося про мінімальні ефекти або їх відсутність. У деяких пацієнтів, які отримують терапію тіазідами, може виникнути гіперурикемія або виникнути явна подагра.

Електролітний дисбаланс

Як і у будь-якого пацієнта, який отримує діуретичні препарати, через певні проміжки часу слід контролювати концентрації електролітів у сироватці крові.

Тіазиди (включаючи гідрохлоротіазид) можуть спричиняти дисбаланс рідини та електролітів (включно з гіпокаліємією, гіпонатріємією та гіпохлоремічним алкалозом). Небезпечними ознаками порушення водно-електролітного балансу є ксеростомія, спрага, слабкість, летаргічний сон, сонливість, втомлюваність, м'язовий біль або судоми, м'язова слабкість, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія, порушення з боку шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання) (див. розділ «Побічні реакції»).

- Гіпокаліємія

Хоча протягом застосування тіазидних діуретиків може виникнути гіпокаліємія, сумісна терапія з телмісартаном може полегшити гіпокаліємію, спричинену застосуванням діуретика. Ризик гіпокаліємії може підвищуватися у пацієнтів з цирозом печінки, у пацієнтів з підвищеним діурезом, з недостатнім пероральним прийомом електролітів та у пацієнтів, які одночасно отримують терапію кортикостероїдами або адренкортикотропним гормоном (АКТГ) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

- Гіперкаліємія

Навпаки, через антагонізм компонентів телмісартану лікарського засобу Телміста® Тріо стосовно рецепторів ангіотензину II (AT1) може виникнути гіперкаліємія. Хоча при застосуванні лікарського засобу Телміста Тріо не спостерігалось клінічно значущої гіперкаліємії, фактори ризику розвитку гіперкаліємії включають ниркову та/або серцеву недостатність, а також цукровий діабет. Калійзберігаючі діуретики, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм слід застосовувати з обережністю у комбінації з лікарським засобом Телміста® Тріо (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

- Гіпохлоремічний алкалоз

Дефіцит хлоридів, як правило, легкий і зазвичай не потребує лікування.

- Гіперкальціємія

Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та спричиняти періодичне та незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові за відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Виражена гіперкальціємія може вказувати на прихований гіперпаратиреоз. Перед тим, як проводити аналізи на визначення функції парашитовидних залоз, слід відмінити прийом тіазидних діуретиків.

- Гіпомагніємія

Було показано, що тіазиди збільшують виведення магнію із сечею, що може призвести до гіпомагніємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»).

Расова приналежність. Як і при застосуванні інших антагоністів рецепторів ангіотензину II, телмісартан менш ефективний для зниження артеріального тиску у пацієнтів із темним кольором шкіри, очевидно, через поширений низький реніновий стан у цієї популяції хворих 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.

Загальна інформація

Реакції гіперчутливості до гідрохлоротіазиду можуть виникати у пацієнтів з наявністю або відсутністю в анамнезі алергії або бронхіальної астми, але більш ймовірні у пацієнтів з наявністю в анамнезі таких станів. При застосуванні тіазидних діуретиків (гідрохлоротіазиду) спостерігалось загострення або активація системного червоного вовчака.

Повідомлялось про випадки реакцій фоточутливості з тіазидними діуретиками (див. розділ 4.8). Якщо реакція фоточутливості виникає під час лікування, рекомендовано припинити лікування. Якщо необхідне повторне застосування діуретика, рекомендовано захистити уражені ділянки від сонячного світла або штучного УФ випромінювання.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія (короткозорість) та вторинна закритокутова глаукома

Лікарські засоби, які містять сульфонаміди або похідні сульфонаміду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що призводить до хоріоїдального випоту з дефектом зорового поля, транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Симптоми включають початок різкого зниження гостроти зору або біль в очах і, зазвичай, виникають протягом декількох годин до декількох тижнів від початку прийому лікарського засобу. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до остаточної втрати зору. Первинним лікуванням є припинення прийому препаратів якомога швидше. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, може знадобитися швидке медичне або хірургічне лікування. Фактором ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Немеланомний рак шкіри

Підвищений ризик немеланомного раку шкіри (НМРШ) [базально-клітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК)] при збільшенні кумулятивної дози гідрохлоротіазиду (ГХТЗ) спостерігався в двох епідеміологічних дослідженнях, заснованих на даних Датського національного реєстру раку. Фотосенсибілізуючі дії ГХТЗ можуть виступати в якості можливого механізму НМРШ.

Пацієнтів, які приймають ГХТЗ, слід поінформувати про ризик НМРШ і порадити їм регулярно перевіряти шкіру на наявність нових уражень і негайно повідомляти про будь-які підозрілі ушкодження шкіри. Для мінімізації ризику раку шкіри пацієнтам слід повідомити про можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячного світла та УФ-променів, а також, у разі впливу, про належний захист. Підозрілі ураження шкіри слід негайно обстежити, включаючи гістологічне дослідження біопсії. Застосування ГХТЗ також може бути переглянуто у пацієнтів з наявністю в анамнезі НМРШ (див. також розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність

Повідомлялося про дуже рідкісні важкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), після прийому гідрохлоротіазиду. Набряк легенів зазвичай розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення легеневої функції та гіпотензію. При підозрі на ГРДС гідрохлоротіазид слід відмінити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід призначати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Пацієнти з серцевою недостатністю

Пацієнтам із серцевою недостатністю слід з обережністю призначати цей лікарський засіб. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні в пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (клас III і IV за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) поширеність набряку легень у групі амлодипіну була вищою, ніж у групі плацебо. Блокатори кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, слід призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, оскільки ці препарати можуть збільшувати ризик майбутніх серцево-судинних ускладнень і смертності.

Лактоза

Препарат Телміста® Тріо містить лактозу, тому пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози/галактози не повинні приймати цей препарат.

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

Препарат може впливати на результати таких лабораторних аналізів:

- препарат може знижувати рівень зв'язаного з білками йоду у плазмі крові;
- лікування препаратом слід припинити перед проведенням лабораторного обстеження з метою оцінки функції паращитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Препарат Телміста® Тріо протипоказаний вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Немає відповідних даних щодо застосування телмісартану та гідрохлоротіазиду вагітним жінкам. 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 антагоністів рецепторів ангіотензину II, однак подібні ризики можуть існувати для цього класу лікарських засобів. Доки тривала терапія за допомогою АРАІІ 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 АРАІІ слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Лікування антагоністами 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 антагоністів рецепторів ангіотензину II з II триместру вагітності рекомендується проводити ультразвукову перевірку функції нирок та стану черепа плода. За немовлятами, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід встановити ретельне спостереження на наявність артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності обмежений, особливо протягом першого триместру. Досліджень на тваринах недостатньо. Гідрохлоротіазид проникає через плаценту. Виходячи з фармакологічного механізму дії гідрохлоротіазиду, його застосування протягом другого та третього триместру може погіршити фетоплацентарну перфузію та спричинити такі ефекти у плода та новонародженого, як жовтяниця, порушення електролітного балансу та тромбоцитопенія.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати при гестаційному набряку, гестаційній гіпертензії або преєклампсії через ризик зменшення об'єму плазми та гіперперфузії плаценти без сприятливого впливу на перебіг захворювання.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для есенціальної гіпертензії у вагітних, за винятком рідкісних ситуацій, коли неможливо застосувати інше лікування.

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

Годування груддю

Препарат Телміста® Тріо не слід застосовувати у період годування груддю; слід надати перевагу альтернативній терапії із застосуванням препаратів із краще вивченим профілем безпеки, особливо при годуванні новонароджених або недоношених дітей.

Інформація щодо застосування телмісартану у період годування груддю відсутня.

Гідрохлоротіазид у невеликих кількостях виділяється у грудне молоко. Тіазиди у високих дозах, що викликають інтенсивний діурез, можуть пригнічувати утворення грудного молока. Застосування телмісартану/гідрохлоротіазиду у період годування груддю протипоказано.

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

Досліджень фертильності у людей при застосуванні комбінації фіксованих доз або окремих компонентів не проводилось.

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

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 Телміста® Тріо може впливати на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. При лікуванні антигіпертензивними препаратами, зокрема препаратом Телміста® Тріо, може виникати запаморочення, синкопе або головокружіння.

Пацієнтам, у яких виникають ці побічні явища, слід уникати потенційно небезпечних завдань, таких як керування автотранспортом або робота з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована добова доза становить 1 таблетку вказаної концентрації.

Цей лікарський засіб не підходить для початкової терапії.

Перш ніж перейти на препарат Телміста® Тріо, пацієнти повинні досягти очікуваного терапевтичного ефекту під час одночасного прийому стабільних доз окремих монопрепаратів. Призначення дози повинно ґрунтуватися на дозах окремих компонентів на момент переходу.

Якщо необхідна зміна дозування, її слід проводити шляхом індивідуального титрування інгредієнтів вільної комбінації.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функцій нирок. Препарат Телміста® Тріо протипоказаний пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»). Досвід лікування пацієнтів комбінацією телмісартану/гідрохлоротіазиду із легким та помірним порушенням функції нирок незначний, але не свідчить про побічні ефекти з боку нирок, тому коригування дози не вважається необхідним. Рекомендується періодичний моніторинг функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). Зміни концентрації амлодипіну в плазмі крові не корелюють зі ступенем порушення функції нирок, тому рекомендується звичайне дозування. Амлодипін не піддається діалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Препарат Телміста® Тріо протипоказаний пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (див. розділ «Протипоказання»). Для пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки доза не повинна перевищувати 40/5/12,5 мг 1 раз на добу.

Тіазиди слід застосовувати з обережністю пацієнтам із порушенням функції печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід бути обережними при збільшенні дози амлодипіну. Фармакокінетика амлодипіну при тяжкій печінковій недостатності не вивчалася.

Пацієнти літнього віку. Немає потреби у корекції дози для пацієнтів літнього віку.

Спосіб застосування

Препарат Телміста® Тріо можна приймати незалежно від прийому їжі. Рекомендується запивати таблетки Телміста® Тріо невеликою кількістю рідини.

Діти. Безпека та ефективність застосування препарату Телміста® Тріо дітям (віком до 18 років) не встановлені. Застосування препарату Телміста® Тріо дітям не рекомендоване.

Передозування.

Існує обмежена інформація щодо передозування телмісартаном. Досвід навмисного передозування амлодипіном у людей обмежений.

Симптоми

Найвиразнішими проявами передозування телмісартаном були гіпотензія та тахікардія; також повідомлялося про брадикардію, запаморочення, блювання, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та гостру ниркову недостатність. Передозування гідрохлоротіазидом пов'язане зі зниженням електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія) та гіповолемією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими ознаками та симптомами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може спричинити м'язові спазми та/або посилити аритмію, пов'язану з одночасним застосуванням глікозидів наперстянки або деяких антиаритмічних лікарських засобів. Наявні дані свідчать про те, що значне передозування амлодипіну може призвести до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, рефлекторної тахікардії. При застосуванні амлодипіну повідомлялося про виражену та ймовірно тривалу системну гіпотензію, аж до шоку включно з летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Лікування

Телмісартан і амлодипін не виводяться за допомогою гемодіалізу. Ступінь виведення гідрохлоротіазиду за допомогою гемодіалізу не встановлено.

Лікування залежить від часу, що пройшов після прийому, і тяжкості симптомів. Необхідно ретельно контролювати серцеву та дихальну функцію пацієнта, а лікування має бути симптоматичним і підтримуючим. Рекомендовані заходи включають індукцію блювання та/або промивання шлунка. Активоване вугілля може бути корисним для лікування передозування протягом 2 годин після прийому.

Необхідно часто контролювати рівень електролітів і креатиніну в сироватці крові та звертати увагу на об'єм циркулюючої рідини та виділення сечі. Якщо виникає артеріальна гіпотензія, пацієнта слід покласти на спину та проводити терапію, спрямовану на швидке поповнення солі та об'єму рідини в організмі. Судинозвужувальний засіб може допомогти відновити тонус судин і артеріальний тиск за умови відсутності протипоказань до його застосування. Внутрішньовенне введення глюконату кальцію може бути корисним для усунення ефектів блокади кальцієвих каналів.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки

Під час лікування найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції як: сонливість, запаморочення, головний біль, посилене серцебиття, припливи, біль у животі, нудота, набряки гомілок, набряки та підвищена втомлюваність. Серйозний ангіоневротичний набряк спостерігається рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

Зведена таблиця побічних реакцій

Частоти визначаються як: дуже часто ($\geq 1/10$); часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідома (неможливо підрахувати за наявними даними).

У кожній категорії частоти побічні реакції подані за зменшенням серйозності.

Клас систем органів MedDRA	Побічні реакції	Частота			
		Телмісартан + ГХТЗ	Телмісартан ^a	ГХТЗ	Амлодипін
Інфекції та інвазії	Сепсис, включаючи летальний наслідок		рідко ²		
	Бронхіт	рідко			
	Фарингіт	рідко			
	Синусит	рідко			
	Інфекції верхніх дихальних шляхів		нечасто		
	Інфекції сечовивідних шляхів		нечасто		
	Цистит		нечасто		
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у тому числі з кістами та поліпами)	Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинна карцинома)			невідомо ²	
З боку крові та лімфатичної системи	Анемія		нечасто		
	Еозинофілія		рідко		
	Тромбоцитопенія		рідко	рідко	дуже рідко
	Тромбоцитопенія з пурпурою			рідко	
	Апластична анемія			невідомо	
	Гемолітична анемія			дуже рідко	
	Пригнічення функції кісткового			дуже рідко	

	мозку				
	Лейкопенія			дуже рідко	дуже рідко
	Агранулоцитоз			дуже рідко	
З боку імунної системи	Анафілактичні реакції		рідко		
	Гіперчутливість		рідко	дуже рідко	
	Алергічні реакції				дуже рідко
З боку обміну речовин і харчування	Гіпокаліємія	нечасто		дуже часто	
	Гіперурикемія	рідко		часто	
	Гіпонатріємія	рідко	рідко	часто	
	Гіперкаліємія		нечасто		
	Гіпоглікемія (у пацієнтів з діабетом)		рідко		
	Гіпомагніємія			часто	
	Гіперкальціємія			рідко	
	Гіпохлоремічний алкалоз			дуже рідко	
	Зниження апетиту			часто	
	Гіперліпідемія			дуже часто	
	Гіперглікемія			рідко	дуже рідко
	Втрата контролю над діабетом			рідко	
Психічні розлади	Тривога	нечасто	рідко		нечасто
	Депресія	рідко	нечасто	рідко	нечасто
	Безсоння	рідко	нечасто		нечасто
	Порушення сну	рідко		рідко	
	Сплутаність свідомості				рідко
З боку нервової системи	Запаморочення	часто	нечасто	рідко	часто
	Синкопе	нечасто	нечасто		нечасто
	Парестезія	нечасто		рідко	нечасто
	Сонливість		рідко		часто
	Головний біль			рідко	часто
	Тремор, дисгевзія, гіпестезія				нечасто
	Гіпертонус, периферична нейропатія				дуже рідко
	Екстрапірамідний розлад				невідомо
З боку органів зору	Порушення зору	рідко	рідко	рідко	часто
	Нечіткість зору	рідко			
	Гостра закритокутова глаукома			невідомо	
	Хоріоїдальний випіт			невідомо	
З боку органів слуху та лабіринту	Головокружіння	нечасто	нечасто		
	Дзвін у вухах				нечасто
З боку	Тахікардія	нечасто	рідко		нечасто

серця	Аритмія	нечасто		рідко	нечасто
	Брадикардія		нечасто		нечасто
	Посилене серцебиття				часто
	Фібриляція передсердь				нечасто
	Інфаркт міокарда				дуже рідко
З боку судин	Артеріальна гіпотензія	нечасто	нечасто		нечасто
	Ортостатична гіпотензія	нечасто	нечасто	часто	
	Некротичний васкуліт			дуже рідко	
	Припливи				часто
	Васкуліт				дуже рідко
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Диспное	нечасто	нечасто		часто
	Респіраторний дистрес-синдром	рідко		дуже рідко	
	Пневмоніт	рідко		дуже рідко	
	Набряк легень	рідко		дуже рідко	
	Кашель		нечасто		нечасто
	Інтерстиціальне захворювання легень		дуже рідко ^{1,2}		
	Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)			дуже рідко	
	Риніт				нечасто
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея	нечасто	нечасто	часто	часто
	Сухість у роті	нечасто	рідко		нечасто
	Метеоризм	нечасто	нечасто		
	Абдомінальний біль	рідко	нечасто		часто
	Запор	рідко		рідко	часто
	Диспепсія	рідко	нечасто		часто
	Блювання	рідко	нечасто	часто	нечасто
	Гастрит	рідко			дуже рідко
	Дискомфорт у шлунку		рідко	рідко	
	Нудота			часто	часто
	Панкреатит			дуже рідко	дуже рідко
	Зміна ритму дефекації				часто
	Гіпертрофічний гінгівіт				дуже рідко
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Порушення функції печінки/розлади функції печінки	рідко ²	рідко ²		
	Жовтяниця			рідко	дуже рідко

	Холестаз			рідко	
	Гепатит				дуже рідко
<i>З боку шкіри та підшкірної клітковини</i>	Ангіоневротичний набряк	рідко	рідко		дуже рідко
	Еритема	рідко	рідко		
	Свербіж	рідко	нечасто		нечасто
	Висипання	рідко	нечасто	часто	нечасто
	Гіпергідроз	рідко	нечасто		нечасто
	Кропив'янка	рідко	рідко	часто	нечасто
	Екзема		рідко		
	Медикаментозний дерматит		рідко		
	Токсичний дерматит		рідко		
	Вовчакоподібний синдром			дуже рідко	
	Реакція фоточутливості			рідко	дуже рідко
	Токсичний епідермальний некроліз			дуже рідко	невідомо
	Мультиформна еритема			невідомо	дуже рідко
	Алопеція, пурпура, знебарвлення шкіри, екзантема				нечасто
	Синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке				дуже рідко
<i>З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток</i>	Біль у спині	нечасто	нечасто		нечасто
	Судоми м'язів (судоми у ногах)	нечасто	нечасто	невідомо	часто
	Міалгія	нечасто	нечасто		нечасто
	Артралгія	рідко	рідко		нечасто
	Біль у кінцівках (біль у ногах)	рідко	рідко		
	Біль у сухожиллях (симптоми тендиніту)		рідко		
	Системний червоний вовчак	рідко ¹		дуже рідко	
	Набряк щиколоток				часто
<i>З боку нирок та сечовивідних шляхів</i>	Порушення функцій нирок		нечасто	невідомо	
	Гостра ниркова недостатність		нечасто	нечасто	
	Глюкозурія			рідко	
	Порушення сечовипускання, ноктурія, підвищення частоти сечовипускання				нечасто

З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Еректильна дисфункція	нечасто		часто	нечасто
	Гінекомастія				нечасто
Загальні порушення та реакції у місці введення	Біль у грудній клітці	нечасто	нечасто		нечасто
	Симптоми, подібні до грипу	рідко	рідко		
	Біль	рідко			нечасто
	Астенія (слабкість)		нечасто	невідомо	часто
	Пропасниця			невідомо	
	Набряки				дуже часто
	Втомлюваність				часто
	Нездужання				нечасто
Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень	Підвищення рівня сечової кислоти у плазмі крові	нечасто	рідко		
	Підвищення рівня креатиніну в плазмі крові	рідко	нечасто		
	Підвищення рівня креатинфосфокінази в плазмі крові	рідко	рідко		
	Підвищення рівнів ферментів печінки	рідко	рідко		дуже рідко ³
	Зниження рівня гемоглобіну		рідко		
	Збільшення або зменшення маси тіла				нечасто

¹ Див. додатковий опис у підрозділі «Опис окремих побічних реакцій»

² На основі досвіду післяреєстраційного застосування

³ Переважно відповідає холестази

Опис окремих побічних реакцій

Порушення функції печінки/печінкові розлади

На основі досвіду післяреєстраційного застосування більшість випадків порушень функції печінки/печінкових розладів спостерігались у пацієнтів японської національності. Пацієнти японської національності більш схильні до цих побічних реакцій.

Сепсис

У дослідженні PROFESS серед пацієнтів, які приймали телмісартан, спостерігався вищий рівень випадків сепсису, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Це може бути як випадковістю, так і ознакою процесу, механізм якого наразі невідомий (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Інтерстиціальна хвороба легень

Після виходу лікарського засобу на ринок повідомлялося про випадки інтерстиціальної хвороби легень, пов'язані у часі з прийомом телмісартану. Однак причинно-наслідковий зв'язок не встановлено.

Немеланомний рак шкіри

На основі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігався кумулятивний дозозалежний зв'язок між ГХТ та НМРШ (див. також розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Кишковий ангіоневротичний набряк

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

Звітання 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.

Для лікарського засобу не потрібні особливі температурні умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи та світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 4 або 12 блістерів у 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.

Дата останнього перегляду. 31.07.2026