ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Телміста

(Telmista®)

Склад:

діюча речовина: телмісартан;

1 таблетка містить 40 мг або 80 мг телмісартану;

допоміжні речовини: повідон, меглюмін, натрію гідроксид, лактози моногідрат, сорбіт (Е 420), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 40 мг: овальні двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору;

таблетки по 80 мг: капсулоподібні двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Прості препарати блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Код АТХ С09С А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Телмісартан є специфічним та ефективним блокатором рецепторів ангіотензину II (тип AT_1) для перорального застосування. Телмісартан з дуже високою спорідненістю заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування на рецепторах субтипу AT_1, що є відповідальними за активність ангіотензину II. Телмісартан не має будь-якого часткового агоністичного впливу на AT_1-рецептор. Телмісартан селективно зв'язується з AT_1-рецептором. Зв'язування є довготривалим. Телмісартан не має спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT_2 та інші, менш вивчені АТ рецептори. Функціональна роль цих рецепторів невідома, як невідомий ефект їх можливого

«надстимулювання» ангіотензином II, рівень якого підвищується під впливом телмісартану. Телмісартан знижує рівні альдостерону у плазмі крові. Телмісартан не знижує рівень реніну у плазмі крові та не блокує іонні канали. Телмісартан не інгібує ангіотензинперетворювальний фермент (кініназа II), ензим, що також розкладає брадикінін. Тому не слід очікувати посилення брадикініндупроводжуючих побічних ефектів.

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

Клінічна ефективність та безпека

Лікування артеріальної гіпертензії

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

Антигіпертензивний ефект утримується постійно протягом 24 годин після застосування, у тому числі включаючи останні 4 години перед наступним прийомом, що встановлено під час амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Це підтверджується через співвідношення концентрації телмісартану перед прийомом наступної дози до C_{max}, яке становить 80 % після прийому 40 та 80 мг телмісартану у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Очікувана тенденція до взаємозв'язку дози з часом до відновлення початкового систолічного тиску крові. Стосовно цього є невідповідними дані про діастолічний тиск крові.

У хворих на артеріальну гіпертензію телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск без впливу на частоту пульсу. Доповнення діуретичного та натрійуретичного ефекту лікарського засобу до гіпотензивного ефекту треба все ще визначати. Антигіпертензивна ефективність телмісартану відповідає ефективності препаратів – представників інших класів антигіпертензивних лікарських засобів (продемонстровано у ході клінічних досліджень, в яких порівнювали телмісартан з амлодипіном, атенололом, еналаприлом, гідрохлоротіазидом та лізиноприлом).

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

У ході клінічних досліджень безпосереднього порівняння випадків сухого кашлю було значно менше у пацієнтів, які застосовували телмісартан, ніж у тих, хто приймав інгібітори АПФ.

Попередження серцево-судинних захворювань

Під час дослідження ONTARGET (дослідження лікування телмісартаном та у комбінації з раміприлом) порівнювали ефект телмісартану, раміприлу та їх комбінації на серцево-судинні наслідки у 25620 пацієнтів віком від 55 років, в анамнезі яких були серцево-судинні захворювання, інсульт, облітеруючий ендартеріїт або цукровий діабет з підтвердженням ураження органа-мішені (наприклад ретинопатія, гіпертрофія лівого шлуночка, макро- або мікроальбумінурія), тобто широкий спектр пацієнтів із серцево-судинним ризиком.

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.

Одночасне 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.

Діти

Безпека та ефективність телмісартану у дітей та підлітків віком до 18 років не встановлені.

Ефект зниження артеріального тиску двох доз телмісартану оцінювався у 76 пацієнтів з гіпертензією, переважно з надмірною вагою, віком від 6 до < 18 років (маса тіла ≥ 20 кг та ≤ 120 кг, середнє значення 74,6 кг), після прийому телмісартану 1 мг/кг (n = 29 пацієнтів, які отримували лікування) або 2 мг/кг (n = 31 пацієнтів, які отримували лікування) протягом чотиритижневого періоду лікування. Наявність вторинної гіпертензії до включення до дослідження не досліджувалася. У деяких досліджуваних пацієнтів використовувані дози були вищими за рекомендовані для лікування гіпертензії у дорослих, досягаючи добової дози, порівнянної зі 160 мг, що було протестовано на дорослих. Після корекції на вплив вікової групи середні зміни систолічного артеріального тиску від початкового рівня (основна мета) становили -14,5 (1,7) мм рт. ст. у групі телмісартану 2 мг/кг, -9,7 (1,7) мм рт. ст. у групі телмісартану 1 мг/кг та 6,0 (2,4) у групі плацебо. Скориговані зміни діастолічного артеріального тиску від початкового рівня становили 8,4 (1,5) мм рт. ст., -4,5 (1,6) мм рт. ст. та 3,5 (2,1) мм рт. ст. відповідно. Зміна була дозозалежною. Дані щодо безпеки цього дослідження у пацієнтів віком від 6 до < 18 років виявилися загалом подібними до тих, що спостерігалися у дорослих. Безпека тривалого лікування телмісартаном у дітей та підлітків не оцінювалася.

Збільшення кількості еозинофілів, про яке повідомлялося у цій популяції пацієнтів, у дорослих не зареєстровано. Його клінічне значення та актуальність невідомі.

Ці клінічні дані не дозволяють робити висновки щодо ефективності та безпеки телмісартану у дітей з гіпертензією.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Всмоктування телмісартану швидке, хоча адсорбовані кількості варіюються. Середня абсолютна біодоступність телмісартану становить близько 50 %. Якщо телмісартан приймати під час їди, зниження $AUC_{0-\infty}$ для телмісартану варіює від приблизно 6 % (доза 40 мг) до приблизно 19 % (доза 160 мг). Через 3 години після прийому концентрація у плазмі крові однакова, незалежно від того, приймають телмісартан натще або з їжею.

Лінійність/нелінійність

Не очікується, що невелике зниження AUC спричинить зменшення терапевтичної ефективності. Немає жодного лінійного взаємозв'язку між дозами та рівнями у плазмі крові. C_{max} і AUC зростають непропорційно до дози при дозах вище 40 мг.

Розподіл

Телмісартан активно зв'язується з протеїнами плазми (> 99,5 %), головним чином з альбуміном та альфа-1 кислим глікопротеїном. Середній уявний об'єм розподілу у стабільному стані (V_{dss}) становить приблизно 500 л.

Біотрансформація

Телмісартан метаболізується шляхом кон'югації з глюкуронідом первинної речовини. Фармакологічна активність кон'югата не встановлена.

Виведення

Телмісартан характеризується біекспоненціальною фармакокінетичною кривою з термінальним періодом напіввиведення > 20 годин. C_{max} і AUC зростають непропорційно до дози. Немає даних про клінічно значущу акумуляцію телмісартану при застосуванні у рекомендованих дозах. Концентрації у плазмі крові були вищі у жінок, ніж у чоловіків, без відповідного впливу на ефективність.

Після перорального введення телмісартан майже повністю виводиться з калом, в основному як незмінена сполука. Кумулятивна ниркова екскреція становить < 1 % дози. Загальний кліренс плазми (Cl_{tot}) високий (приблизно 1000 мл/хв), якщо порівнювати з печінковим кровотоком (близько 1500 мл/хв).

Особливі групи пацієнтів

Діти

Фармакокінетика двох доз телмісартану оцінювалася як вторинна мета у пацієнтів з гіпертензією (n = 57) віком від 6 до < 18 років після прийому телмісартану 1 мг/кг або 2 мг/кг протягом чотиритижневого періоду лікування. Метою фармакокінетичних досліджень було

визначення стаціонарної концентрації телмісартану в дітей та підлітків, а також вивчення вікових відмінностей. Хоча розмір вибірки був недостатнім для достовірної оцінки фармакокінетики у дітей віком до 12 років, результати загалом відповідають даним, отриманим у дорослих, і підтверджують нелінійність фармакокінетики телмісартану, особливо щодо C_{max}.

Стать

Спостерігалась різниця у концентраціях у плазмі крові, C_{max} та AUC були відповідно приблизно в 3 та 2 рази вищими у жінок, ніж у чоловіків.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика телмісартану збігається у пацієнтів віком до 65 років та у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів з легкими, помірними та тяжкими порушеннями функції нирок спостерігалося подвоєння концентрації у плазмі крові. Однак у пацієнтів з нирковою недостатністю, які підлягали діалізу, спостерігається низька концентрація у плазмі крові. Телмісартан має високу спорідненість з протеїнами плазми у суб'єктів з нирковою недостатністю та не може бути виведений діалізом. Період напіввиведення не змінюється у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з порушеннями печінки виявили зріст абсолютної біодоступності приблизно до 100 %. Період напіввиведення не змінюється у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Гіпертензія.

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

Попередження серцево-судинних захворювань.

Зниження захворюваності на серцево-судинні хвороби у пацієнтів з:

- маніфестним атеротромботичним серцево-судинним захворюванням (ішемічна хвороба серця, інсульт або ураження периферичних артерій в анамнезі);

- цукровим діабетом II типу із задокументованим ураженням органів-мішеней.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до складових препарату;

- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «*Застосування у період вагітності або годування груддю»)*;

- обструктивні біліарні порушення;

- тяжкі порушення функції печінки.

- Одночасне застосування телмісартану та аліскірену пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дигоксин

При одночасному застосуванні телмісартану та дигоксину відзначалися середні зростання пікових концентрацій дигоксину у плазмі крові (на 49 %) та мінімальні концентрації (на 20 %). На початку прийому, у разі коригування дози та припинення прийому телмісартану слід вести моніторинг рівнів дигоксину для їх підтримання у межах терапевтичного діапазону.

Як і з іншими препаратами, які пригнічують ренін-ангіотензинову систему, телмісартан може спровокувати гіперкаліємію (див. розділ «Особливості застосування»). Ризик може збільшитись у разі лікування в комбінації з іншими засобами, які також можуть спровокувати гіперкаліємію (замінники солі, що містять калій, калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), гепарин, імуносупресанти (циклоспорин або такролімус) та триметоприм).

Випадки гіперкаліємії залежать від пов’язаних з нею факторів ризику. Ризик зростає у разі наведених вище терапевтичних комбінацій. Особливо високим є ризик при комбінації з калійзберігаючими діуретиками та у поєднанні з замінниками солі, що містять калій. Комбінація з інгібіторами АПФ або НПЗП, наприклад, є менш ризикованою за умови чіткого дотримування запобіжних заходів при застосуванні.

Супутнє застосування не рекомендується.

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

Літій. Відомі випадки оборотного зростання концентрації літію в сироватці та підвищення токсичності під час супутнього прийому літію з інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторами рецепторів ангіотензину II, включно з телмісартаном. Якщо призначення цієї комбінації вважається необхідним, під час супутнього застосування слід уважно контролювати рівень літію в сироватці крові.

Супутнє застосування вимагає обережності.

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

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

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

Діуретики (тіазидні або петльові діуретики). Попереднє лікування високими дозами таких діуретиків як фуросемід (петльовий діуретик) і гідрохлоротіазид (тіазидний діуретик), може призвести до втрати об’єму та ризику гіпотензії на початку лікування телмісартаном.

Слід узяти до уваги при супутньому застосуванні.

Інші антигіпертензивні засоби. Здатність телмісартану знижувати артеріальний тиск може бути збільшена шляхом супутнього застосування інших антигіпертензивних засобів.

Клінічні дані показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов’язана з більш високою частотою таких побічних ефектів, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження ниркової функції (у тому числі гостра ниркова недостатність), у порівнянні із застосуванням одного РААС-діючого агента (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

З огляду на фармакологічні властивості баклофену та аміфостину можна очікувати, що ці лікарські засоби можуть посилити гіпотензивну дію всіх антигіпертензивних засобів включаючи телмісартан. Крім того, ортостатична гіпотензія може погіршитися внаслідок вживання алкоголю, застосування барбітуратів, наркотиків та антидепресантів.

Кортикостероїди (системне застосування). Зниження антигіпертензивного ефекту.

Особливості застосування.

Вагітність. У період вагітності не можна розпочинати лікування блокаторами рецепторів ангіотензину II. Якщо продовження терапії блокаторами рецепторів ангіотензину II не вважається вкрай необхідним для пацієнтки, яка планує вагітність, вона повинна перейти на альтернативну антигіпертензивну терапію, що має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При встановленні вагітності лікування блокаторами рецепторів ангіотензину II необхідно терміново припинити та у разі необхідності розпочати альтернативне лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Печінкова недостатність. Препарат Телміста не можна призначати хворим з холестазом, обструктивними захворюваннями жовчних протоків та печінковою недостатністю тяжкого ступеня (див. розділ «Протипоказання»), оскільки телмісартан виводиться головним чином з жовчю. У таких хворих можна очікувати зменшення печінкового кліренсу телмісартану.

Препарат Телміста слід з обережністю призначати хворим з печінковою недостатністю від помірного до середнього ступеня.

Реноваскулярна гіпертензія. Існує підвищений ризик серйозної артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, якщо пацієнтів з білатеральним стенозом ренальної артерії або стенозом артерії єдиної нирки лікують препаратами, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Ниркова недостатність та трансплантація нирки. Якщо препарат Телміста призначати пацієнтам із порушеною нирковою функцією, рекомендується періодичний моніторинг рівня калію та креатиніну в сироватці крові. Не існує досвіду застосування препарату Телміста пацієнтам з нещодавною трансплантацією нирки.

Телмісартан не виводиться з крові шляхом гемофільтрації та не піддається діалізу.

Пацієнти зі зниженим об'ємом та/або рівнем натрію. Симптоматична гіпотензія, особливо після першої дози препарату Телміста, може виникати у пацієнтів зі зниженим внутрішньосудинним об'ємом та/або рівнем натрію, що виник, наприклад, внаслідок інтенсивної діуретичної терапії, дієти з обмеженням солі або діареї та блювання. Перед прийомом препарату Телміста необхідно коригувати такі стани. Перед початком лікування препаратом необхідно нормалізувати рівень натрію та внутрішньосудинний об'єм рідини.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Застосування телмісартану у комбінації з аліскіреном пацієнтам з цукровим діабетом або порушеннями функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Існують дані про те, що супутнє застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик розвитку гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (зокрема гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС щляхом супутнього застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо терапія подвійною блокадою вважається абсолютно необхідною, її мають проводити тільки під наглядом фахівців та за умови частого ретельного контролю функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

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

Інші стани, що потребують стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

У пацієнтів, у яких судинний тонус і функція нирок залежать головним чином від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю або вираженою хворобою нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), прийом препарату Телміста з іншими медичними препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-

альдостеронову систему, був пов’язаний з гострою артеріальною гіпотензією, гіперазотемією, олігурією, зрідка – з гострою нирковою недостатністю (див. розділ «Побічні реакції»).

Первинний гіперальдостеронізм. Пацієнти з первинним гіперальдостеронізмом у цілому не реагують на антигіпертензивні препарати, що діють шляхом блокади ренін-ангіотензинової системи. Тому призначення телмісартану їм не рекомендується.

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія. Як і стосовно інших вазодилататорів, з особливою обережністю слід призначати препарат пацієнтам, у яких діагностовано стеноз аорти, мітрального клапана або обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

Діабетичні пацієнти, які лікуються інсуліном або антидіабетичними лікарськими засобами.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кишковий ангіоневротичний набряк

Повідомлялося про кишковий ангіоневротичний набряк у пацієнтів, які отримували блокатори рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігалися такі

симптоми як біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми зникали після припинення прийому блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо у пацієнта діагностовано кишковий ангіоневротичний набряк, застосування лікарського засобу слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Етнічні відмінності. Як і всі інші блокатори рецепторів ангіотензину II, телмісартан є явно менш ефективним для зниження артеріального тиску у хворих негроїдної раси, ніж у представників інших рас. Можливо, це пояснюється більшим поширенням низьких ренінових станів у пацієнтів негроїдної раси, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Ішемічна хвороба серця. Як і при застосуванні будь-яких інших антигіпертензивних засобів, значне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною кардіопатією або ішемічною серцево-судинною хворобою може призвести до інфаркту міокарда або інсульту.

Сорбіт. Лікарський засіб містить у своєму складі сорбіт (Е 420). Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості фруктози не слід застосовувати цей препарат.

Лактоза

Препарат Телміста містить лактозу, тому пацієнти з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозним порушенням всмоктування не повинні приймати цей препарат.

Натрій

Кожна таблетка препарату містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), що дає змогу вважати його безнатрієвим.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Лікарський засіб протипоказано застосовувати 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 про застосування препарату Телміста вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали токсичний вплив цього лікарського засобу на репродуктивну функцію.

Епідеміологічне обґрунтування ризику тератогенності внаслідок застосування інгібіторів АПФ упродовж першого триместру вагітності не було переконливим, проте не можна виключати невеликого підвищення ризику. Хоча немає контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику тератогенності при застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики можуть існувати для цього класу лікарських засобів. Якщо продовження лікування блокаторами рецепторів ангіотензину II необхідне, при плануванні вагітності слід завчасно замінити препарат на інший антигіпертензивний засіб, який має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. При встановленні вагітності лікування блокаторами рецепторів ангіотензину II потрібно терміново припинити та у разі необхідності почати альтернативне лікування.

Як відомо, застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II протягом II та III триместрів вагітності спричиняє фетотоксичність у людей (порушення функції нирок, олігогідрамніон, затримка формування кісток черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотонія, гіперкаліємія). Якщо застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II почали з другого триместру вагітності, рекомендується провести ультразвукове обстеження функції нирок і кісток черепа плода. Стан немовлят, матері яких приймали блокатори рецепторів ангіотензину II, необхідно ретельно контролювати на наявність артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Годування груддю.

Через відсутність інформації щодо застосування препарату Телміста у період годування груддю цей препарат не рекомендований для застосування. Перевага надається альтернативному лікуванню з краще вивченим профілем безпеки, особливо при годуванні груддю новонародженого або недоношеної дитини.

Фертильність.

У ході доклінічних досліджень не виявлено впливу препарату Телміста на фертильність чоловіків та жінок.

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

При керуванні автомобілем та механічними пристроями необхідно брати до уваги можливі синкопе або виникнення вертиго при антигіпертензивній терапії, у т. ч. препаратом Телміста.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Лікування артеріальної гіпертензії.

Звичайна ефективна доза становить 40 мг на добу. Деяким пацієнтам може бути достатня добова доза 20 мг. У разі якщо бажаний артеріальний тиск не досягається, дозу телмісартану можна підвищити до 80 мг 1 раз на добу. При вирішенні питання про підвищення дози слід мати на увазі, що максимальний гіпотензивний ефект досягається через 4–8 тижнів від початку лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Альтернативно телмісартан можна призначати у комбінації з тіазидними діуретиками, такими як гідрохлоротіазид, який продемонстрував додаткове зниження артеріального тиску при застосуванні разом з телмісартаном.

Попередження серцево-судинних захворювань.

Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу. Ефективність телмісартану у дозах менше 80 мг при попередженні серцево-судинних захворювань невідома.

Розпочинаючи лікування телмісартаном з метою попередження серцево-судинних захворювань, рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску і у разі потреби –

коригувати дозу препаратів, які знижують артеріальний тиск.

Особливі групи пацієнтів

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

Порушення функції нирок. Досвід лікування хворих із нирковою недостатністю або хворих, які перебувають на гемодіалізі, обмежений. Таким хворим рекомендується розпочинати лікування з низької дози 20 мг (див. розділ «Особливості застосування»). Для хворих із нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості немає потреби в корекції дози. Телмісартан не виводиться з крові шляхом гемофільтрації та не піддається діалізу.

Порушення функції печінки. Препарат Телміста протипоказаний пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.

Для пацієнтів із легкими або помірними порушеннями функції печінки добова доза не повинна перевищувати 40 мг 1 раз на добу (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування.

Препарат Телміста приймають 1 раз на добу перорально з достатньою кількістю рідини, разом з їжею або без неї.

Телміста, таблетки по 40 мг не підлягають поділу, отже вони не придатні для пацієнтів, яким для лікування артеріальної гіпертензії призначена доза телмісартану 20 мг, а також для пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або тих, які перебувають на гемодіалізі. Для цих пацієнтів необхідно застосовувати препарат телмісартану у відповідному дозуванні.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Телміста дітям (віком до 18 років) не досліджувалися.
Поточні доступні дані зазначені в підрозділах «Фармакокінетика» та «Фармакодинаміка», але не можна робити жодних рекомендацій щодо призначення доз.

Передозування.

Доступна тільки обмежена інформація про передозування у людини.

Симптоми

Найзначнішими проявами передозування телмісартану були артеріальна гіпотензія і тахікардія; також траплялися випадки брадикардії, запаморочення, підвищення креатиніну в сироватці крові та гострої ниркової недостатності.

Терапія

Телмісартан не видаляється з організму гемофільтрацією та не піддається діалізу. У випадку передозування за пацієнтом слід встановити ретельний нагляд та призначити симптоматичну та підтримуючу терапію. Вибір лікування залежить від часу, який минув після введення, та від

тяжкості симптомів. Слід розглянути такі заходи як стимулювання блювання та/або промивання шлунка. Активоване вугілля може бути корисним у лікуванні передозування. Слід часто перевіряти рівні електролітів та креатиніну в сироватці крові. При появі артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти у положення лежачи і швидко ввести замінники солі та відновити об'єм рідини.

Побічні реакції.

Коротка характеристика профілю безпеки

Серйозні побічні явища, що включають анафілактичну реакцію та ангіоневротичний набряк, можливі у поодиноких випадках (від ≥ 1/10000 до <1/1000), а також спостерігалася гостра ниркова недостатність.

Загальна частота проявів побічних явищ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в ході контрольованих клінічних випробувань при прийомі телмісартану зазвичай співставлялася з прийомом плацебо (41,4 % порівняно з 43,9 %). Частота проявів побічних явищ не є дозозалежною та не має взаємозв'язку зі статтю, віком або расою пацієнтів. Дані щодо безпеки препарату Телміста при попередженні серцево-судинних захворювань були співвідносними з даними при лікуванні артеріальної гіпертензії.

Зазначені нижче побічні реакції на препарат наведено на підставі результатів контрольованих клінічних досліджень за участю пацієнтів з гіпертензією та постмаркетингових звітів. Цей перелік також охоплює серйозні побічні реакції та побічні реакції, що призвели до припинення застосування препарату у ході трьох довгострокових клінічних досліджень за участю 21642 пацієнтів, які отримували телмісартан для профілактики серцево-судинних захворювань протягом періоду до шести років.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні ефекти викладені із зазначенням частоти з використанням таких позначень: дуже часто (³1/10); часто (від 1/100 до <1/10); нечасто (від 1/1000 до <1/100); рідко (від 1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000).

У кожній групі побічні ефекти зазначені у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Інфекції та інвазії:

нечасто – інфекції сечових шляхів (цистит), інфекції верхніх дихальних шляхів, включаючи фарингіт і синусит;

рідко – сепсис, зокрема з летальним наслідком[1].

З боку системи крові та лімфатичної системи:

нечасто – анемія;

рідко – еозинофілія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи:

рідко – анафілактична реакція, гіперчутливість.

Порушення обміну речовин:

нечасто – гіперкаліємія;

рідко – гіпоглікемія (у хворих на діабет), гіпонатріємія.

Психічні розлади:

нечасто – безсоння, депресія;

рідко – занепокоєність.

З боку нервової системи:

нечасто – синкопе;

рідко – сонливість.

З боку органів зору:

рідко – вади зору.

З боку органів слуху, вестибулярного апарату:

нечасто – вертиго.

З боку серця:

нечасто – брадикардія;

рідко – тахікардія.

З боку судин:

нечасто – артеріальна гіпотензія[2], ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

нечасто – диспное, кашель;

дуже рідко – інтерстиціальна хвороба легень[4].

З боку травного тракту:

нечасто – абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання;

рідко – сухість у роті, дискомфорт у животі.

Гепатобіліарні порушення:

рідко – порушення функції печінки/печінкові розлади[3].

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

нечасто – свербіж, посилене потовиділення, висипання;

рідко – ангіоневротичний набряк (включаючи летальний наслідок), екзема, еритема, кропив’янка, медикаментозний дерматит, токсичний дерматит.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

нечасто – біль у спині (наприклад ішіас), судоми м’язів, міалгія;

рідко – артралгія, біль у кінцівках, біль у сухожиллі (симптоми, подібні до тендиніту).

З боку сечовидільної системи:

нечасто – порушення функції нирок, включаючи гостре ураження нирок ниркову недостатність.

Загальні порушення:

нечасто – біль у грудях, астенія (слабкість);

рідко – симптоми, подібні до грипу.

Лабораторні дані:

нечасто – підвищення креатиніну в крові;

рідко – зниження рівня гемоглобіну, підвищення сечової кислоти в крові, підвищення печінкових ензимів, підвищення рівня креатинфосфокінази у крові.

[1, 2, 3, 4] - Див. розділ «*Побічні реакції. Опис окремих побічних реакцій*».

Опис окремих 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, суть якого наразі невідома.

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

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

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

Кишковий ангіоневротичний набряк

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

Звітування про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення.

Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері, по 2 або 4, або 8 блістерів у картонній коробці;

по 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Виробництво «in bulk», первинне та вторинне пакування, контроль та випуск серії

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

КРКА Польща Сп. з о.о., Польща/KRKA Polska Sp. z o.o., Poland

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

вул. Ровнолегла 5, 02-235 Варшава, Польща/ul. Rownolegla 5, 02-235 Warsawa, Poland