ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІКАРДИСПЛЮС®

(MICARDISPLUS®)

Склад:

діючі речовини: телмісартан, гідрохлортіазид;

1 таблетка містить телмісартану 80 мг та гідрохлортіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: повідон (Е 1201); меглюмін; натрію гідроксид; сорбіт (Е 420); магнію стеарат (Е 470b); целюлоза мікрокристалічна; заліза оксид червоний (Е 172); натрію крохмальгліколят; лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: продовгуваті біло-червоні двоопуклі двошарові таблетки з можливими червоними вкрапленнями у білому шарі. Білий бік має відтиск «H8» та логотип компанії Берінгер Інгельхайм.

Фармакотерапевтична група.

Блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) і діуретики. Код АТХ С09D А07.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

МІКАРДИСПЛЮС – це комбінація блокатора рецепторів ангіотензину II (телмісартану) і тіазидного діуретика (гідрохлортіазиду). Комбінація цих компонентів виявляє додатковий антигіпертензивний ефект, зменшуючи артеріальний тиск більшою мірою, ніж кожний з компонентів окремо. При застосуванні препарату МІКАРДИСПЛЮС, таблетки, один раз на добу в межах терапевтичних доз спостерігається ефективне та повільне зниження артеріального тиску.

Механізм дії.

Телмісартан ефективний при пероральному застосуванні; він є специфічним блокатором рецепторів ангіотензину II підтипу 1 ($АТ_1$). Маючи дуже високу спорідненість із даним підтипом рецепторів, телмісартан заміщує ангіотензин II у його зв’язках з $АТ_1$-рецепторами. Не виявляє

будь-якого часткового агоністичного впливу на AT_1-рецептори. Телмісартан вибірково зв'язується з AT_1-рецепторами. Зв'язування є довготривалим. Телмісартан не виявляє спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT_2 та інші менш характеризовані АТ-рецептори. Функціональна роль цих рецепторів невідома, як невідомий ефект їх можливого «надстимулювання» ангіотензином II, рівень якого підвищується під впливом телмісартану. Телмісартан знижує рівень альдостерону у плазмі крові. Телмісартан не інгібує ренін плазми крові людини і не блокує іонні канали. Телмісартан не інгібує ангіотензинперетворюючий фермент (кіназу II), фермент, що також руйнує брадикінін. Тому не слід очікувати потенціювання брадикінінопосередкованих побічних ефектів.

У здорових добровольців телмісартан у дозі 80 мг майже повністю пригнічує гіпертензивну дію ангіотензину II у людини. Інгібуюча дія препарату триває понад 24 години і відзначається до 48 годин.

Гідрохлортіазид – це тіазидний діуретик. Механізм антигіпертензивної дії тіазидних діуретиків досі не до кінця з'ясований. Тіазидні діуретики впливають на механізми реабсорбції електролітів у ниркових канальцях, тим самим безпосередньо підвищують екскрецію натрію та хлору в приблизно еквівалентних об'ємах. Завдяки діуретичному впливу гідрохлортіазиду зменшується об'єм плазми, підвищується активність реніну в плазмі, підвищується секреція альдостерону з відповідним збільшенням виведення калію та бікарбонатів з сечею та зниженням рівня калію у сироватці. Можливо, через блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи сумісне призначення телмісартану сприяє оборотному процесу втрати калію, пов'язаному з цими діуретиками. При застосуванні гідрохлортіазиду початок діурезу настає через 2 години, максимальний ефект досягається приблизно через 4 години, тоді як дія триває приблизно 6–12 годин.

Фармакодинамічні ефекти.

Після першої дози телмісартану антигіпертензивна активність поступово проявляється протягом 3-х годин. Максимальне зниження артеріального тиску зазвичай виявляється через 4–8 тижнів після початку лікування та підтримується при довготривалій терапії. Гіпотензивний ефект утримується постійно протягом 24 годин після прийому препарату, включаючи останні 4 години перед прийомом наступної дози. Це підтверджується вимірюваннями артеріального тиску в точці максимального ефекту та безпосередньо перед прийомом наступної дози (відношення найменших і максимальних показників вище 80 % після прийому доз 40 мг і 80 мг телмісартану в ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск без впливу на частоту пульсу. Антигіпертензивна ефективність телмісартану порівнянна з такою інших класів антигіпертензивних препаратів (продемонстровано в ході клінічних досліджень при порівнянні телмісартану з амлодипіном, атенололом, еналаприлом, гідрохлортіазидом і лізиноприлом).

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

У ході клінічних досліджень порівняння двох схем антигіпертензивної терапії випадки сухого кашлю були значно меншими у пацієнтів, які застосовували телмісартан, ніж у тих, хто приймав інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту.

У ході дослідження «Превентивне лікування з метою ефективного запобігання повторного

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

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

Епідеміологічні випробування виявили, що довготривале лікування гідрохлортіазидом зменшує ризик серцево-судинної захворюваності та смертності.

Вплив комбінації з фіксованою дозою телмісартан/гідрохлортіазид на смертність та серцево-судинні захворювання невідомий.

Немеланомний рак шкіри

Доступні дані епідеміологічних досліджень продемонстрували зв’язок між кумулятивною дозою гідрохлортіазиду та немеланомним раком шкіри.

Фармакокінетика.

Сумісне застосування гідрохлортіазиду і телмісартану не впливає на фармакокінетику цих препаратів у здорових добровольців.

Всмоктування.

Телмісартан. Після перорального застосування пік концентрації телмісартану досягається через 0,5–1,5 год. Абсолютна біодоступність телмісартану в дозах 40 мг і 160 мг становить 42 % і 58 % відповідно. Їжа незначно знижує біодоступність телмісартану, зниження площі під кривою «концентрація-час» (AUC) для телмісартану варіюється від приблизно 6 % (доза 40 мг) до приблизно 19 % (доза 160 мг). Через 3 години після застосування концентрація у плазмі подібна при прийомі телмісартану натще і при прийомі з їжею. Вважають, що невелике зниження AUC не спричиняє зменшення терапевтичної ефективності. Телмісартан не накопичується в плазмі значною мірою при повторних застосуваннях.

Гідрохлортіазид. Після перорального застосування комбінації з фіксованою дозою пік концентрації гідрохлортіазиду досягається через 1–3 години. Через сукупну ренальну екскрецію гідрохлортіазиду абсолютна біодоступність становить приблизно 60 %.

Розподіл.

Телмісартан сильно зв’язується з протеїнами плазми (> 99,5 %), головним чином з альбуміном та альфа-1-кислим глікопротеїном. Об’єм розподілу становить приблизно 500 л, що вказує на підвищене зв’язування з тканинами.

Гідрохлортіазид зв’язується з протеїнами плазми на 64 %, об’єм розподілу становить 0,8 ± 0,3 л/кг.

Біотрансформація.

Телмісартан метаболізується шляхом кон’югації до формування фармакологічно неактивного ацилглюкуроніду. Глюкуронід вихідної сполуки є єдиним метаболітом, що був ідентифікований

у людини. Після застосування однієї дози ^{14}C-міченого телмісартану глюкуронід демонструє приблизно 11 % виміряної радіоактивності у плазмі. Цитохром Р450 ізоензимів не залучається до метаболізму телмісартану.

Гідрохлортіазид не метаболізується у людини.

Виведення.

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

Гідрохлортіазид виділяється майже повністю у незміненій формі з сечею. Приблизно 60 % пероральної дози виводиться протягом 48 год. Ренальний кліренс становить приблизно 250–300 мл/хв. Кінцевий період напіввиведення – 10–15 год.

Лінійність/нелінійність.

Телмісартан. Фармакокінетика телмісартану, що застосовувався перорально, нелінійна в дозах від 20 до 160 мг з більш ніж пропорційним підвищенням концентрації в плазмі (C_{max} і AUC) зі збільшенням доз. Телмісартан не накопичується в плазмі значною мірою при повторних застосуваннях.

Гідрохлортіазид демонструє лінійну фармакокінетику.

Фармакокінетика особливих категорій хворих.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика телмісартану не відрізняється у пацієнтів літнього віку і молодших пацієнтів.

Стать. Концентрація телмісартану в плазмі у жінок загалом у 2–3 рази вища, ніж у чоловіків. Однак, за даними клінічних досліджень рівень зменшення артеріального тиску, а також кількість випадків ортостатичної гіпотензії у жінок суттєво не зростає. Необхідності в коригуванні дози немає. У жінок спостерігається тенденція до більшої, ніж у чоловіків, концентрації гідрохлортіазиду в плазмі, 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 не змінюється у пацієнтів із порушенням функції нирок. У пацієнтів з нирковою недостатністю швидкість елімінації гідрохлортіазиду зменшується. В типовому дослідженні у пацієнтів із середнім кліренсом креатиніну 90 мл/хв період напіввиведення гідрохлортіазиду зростав. У пацієнтів з видаленою або відсутньою ниркою період напіввиведення становить приблизно 34 год.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з порушеннями печінки виявили ріст абсолютної біодоступності майже до 100 %. Період напіввиведення у цих пацієнтів не змінюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія.

МІКАРДИСПЛЮС, таблетки, у фіксованій дозовій комбінації (80 мг телмісартану/ 12,5 мг гідрохлортіазиду) показаний для застосування дорослим пацієнтам, якщо прийом телмісартану як монотерапії не забезпечує належного контролю артеріального тиску.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до будь-якої з діючих речовин або до будь-якого з компонентів препарату (див. розділ «Склад»).

· Гіперчутливість до інших похідних сульфонаміду (оскільки гідрохлортіазид – похідна сульфонаміду).

· Вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

· Холестаз і біліарні обструктивні порушення.

· Тяжкі порушення функції печінки.

· Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), анурія.

· Рефрактерна гіпокаліємія/гіпонатріємія, гіперкальціємія.

· Годування груддю.

· Симптомна гіперурикемія (подагра).

· Дитячий вік (до 18 років).

Одночасне застосування телмісартану/гідрохлортіазиду та аліскіренвмісних препаратів протипоказано хворим на цукровий діабет або з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м^2) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Літій. При одночасному застосуванні літію з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту зареєстровано оборотне підвищення концентрації літію в сироватці та підвищення його токсичності. Про поодинокі випадки взаємодії повідомлялось при застосуванні блокаторів рецепторів ангіотензину II (включаючи телмісартан/гідрохлортіазид). Одночасне застосування літію та телмісартану/гідрохлортіазиду не рекомендується (див. розділ «Протипоказання»). Якщо доведено необхідність даної комбінації, рекомендований ретельний моніторинг рівня

літію у сироватці крові при одночасному застосуванні.

Лікарські засоби, асоційовані з втратою калію та гіпокаліємією (наприклад інші діуретики, що виводять калій, проносні засоби, кортикостероїди, АКТГ, амфотерицини, карбеноксолони, пеніцилін G натрію, саліцилова кислота та похідні). При застосуванні цих лікарських засобів разом з комбінацією гідрохлортіазид-телмісартан рекомендується проводити моніторинг рівня калію в плазмі крові. Зазначені лікарські засоби можуть посилювати вплив гідрохлортіазиду на рівень калію в сироватці крові (див. розділ «Особливі заходи безпеки при застосуванні»).

Йодовмісні контрастні засоби

У разі 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, які можуть підвищувати рівень калію та спричинити гіперкаліємію (наприклад інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, калійзберігаючі діуретики, калієві добавки, замінники солі, що містять калій, циклоспорин або інші лікарські засоби, такі як гепарин натрію). При застосуванні цих лікарських засобів разом з комбінацією гідрохлортіазид-телмісартан рекомендується проводити моніторинг рівня калію в плазмі. З огляду на досвід застосування інших лікарських засобів, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему, одночасне застосування зазначених лікарських засобів може призвести до підвищення рівня калію в сироватці крові і тому не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарські засоби, які спричиняють порушення рівня калію в сироватці. Рекомендується проводити періодичний моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ при застосуванні телмісартану/гідрохлортіазиду із нижчезазначеними препаратами, які спричиняють порушення рівня калію в сироватці крові (наприклад з глікозидами дигіталісу, антиаритмічними препаратами) та лікарськими засобами, які стимулюють мерехтіння шлуночків серця (включаючи деякі антиаритмічні препарати), гіпокаліємію, що є провокуючим фактором мерехтіння шлуночків:

- антиаритмічні лікарські засоби Ia класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);

- антиаритмічні лікарські засоби III класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід);

- деякі антипсихотики (наприклад тіоридазин, хлорпромазин, левопромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амісульприд, тіаприд, пімозид, галоперидол, дроперидол);

- інші (наприклад бепридил, цизаприд, дифеманіл, еритроміцин IV, галофантрин, мізоластин, пентамідин, спарфлоксацин, терфенадин, вінкамін IV).

Глікозиди дигіталісу. Гіпокаліємія або гіпомагніємія, спричинені тіазидами, сприяють виникненню серцевої аритмії, спричиненої дигіталісом (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Інші антигіпертензивні препарати. Телмісартан може підвищувати гіпотензивний ефект

інших антигіпертензивних препаратів.

Клінічні дані показали, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінованого використання 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»).

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні препарати та інсулін). Може виникнути потреба у корекції дози антидіабетичного засобу (див. розділ «Особливості застосування»).

Метформін. Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактоацидозу, спричиненого можливою нирковою недостатністю, що пов'язана із застосуванням гідрохлортіазиду.

Холестирамінова та холестиполова смоли. Абсорбція гідрохлортіазиду послаблюється у присутності аніонообмінних смол.

Нестероїдні протизапальні препарати. НПЗП (а саме: ацетилсаліцилова кислота в протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗП) можуть зменшити діуретичну, натрійуретичну та антигіпертензивну дію тіазидних діуретиків та антигіпертензивний ефект блокаторів рецепторів ангіотензину II. У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (наприклад у пацієнтів зі зневодненням або пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) одночасне застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II та агентів, які пригнічують циклооксигеназу, може спричинити подальше погіршення ниркової функції, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай є оборотною. Тому комбінацію слід застосовувати з обережністю, особливо пацієнтам літнього віку. Після початку терапії комбінацією лікарських засобів та періодично протягом лікування пацієнтам необхідно забезпечити адекватну гідратацію і проводити ретельний контроль функції нирок.

У ході одного з досліджень одночасне застосування телмісартану та раміприлу призвело до збільшення у 2,5 раза площі під кривою «концентрація-час» (AUC_{0-24}) та максимальної концентрації в плазмі крові (C_{max}) раміприлу та раміприлату. Клінічна значущість цього спостереження залишається невідомою.

Вазопресорні аміни (наприклад норадреналін). Дія вазопресорних амінів може бути зменшена.

Недеполяризуючі міорелаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин). Дія недеполяризуючих міорелаксантів скелетних м'язів може бути посилена гідрохлортіазидом.

Лікарські засоби, які застосовуються для лікування подагри (наприклад пробенецид, сульфінпіразон та алопуринол). Може виникнути необхідність у корекції дози медикаментів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлортіазид може підвищити рівень сечової кислоти в сироватці крові. Може бути необхідним збільшення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування тіазиду може збільшити частоту виникнення реакцій гіперчутливості до алопуринолу.

Солі кальцію. Тіазидні діуретики можуть підвищити рівень кальцію в сироватці крові внаслідок зниження екскреції. У разі необхідності призначення добавок кальцію або лікарських засобів, що зберігають кальцій (наприклад, терапія вітаміном D), слід проводити моніторинг рівня кальцію в сироватці крові та відповідно коригувати дозу.

Бета-блокатори та діазоксид. Гіперглікемічна дія бета-блокаторів та діазоксиду може бути посилена тіазидами.

Антихолінергічні лікарські засоби (наприклад атропін, біпериден) можуть збільшити біодоступність тіазидних діуретиків шляхом підвищення гастроінтестинальної моторики та ступеня випорожнення шлунка.

Амантадин. Тіазиди можуть збільшити ризик побічної дії, спричиненої амантадином.

Цитотоксичні лікарські засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат). Тіазиди можуть зменшити ренальну екскрецію цитотоксичних препаратів та посилювати їх мієлосупресивний ефект.

З огляду на фармакологічні властивості очікується, що баклофен та аміфостин можуть посилювати гіпотензивну дію усіх антигіпертензивних лікарських засобів, включаючи телмісартан. Крім того, ортостатична гіпотензія може посилюватися застосуванням алкоголю, барбітуратів, наркотичних засобів або антидепресантів.

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 паращитовидних залоз (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Особливості застосування.

Вагітність. Не слід починати терапію блокаторами рецепторів ангіотензину II під час вагітності. У разі якщо терапія блокаторами рецепторів ангіотензину II вважається необхідною, пацієнткам, які планують вагітність, слід замінити на альтернативне антигіпертензивне лікування, яке має встановлений профіль безпеки для використання при вагітності. При встановленні вагітності прийом блокаторів рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Порушення функцій печінки. Телмісартан/ гідрохлортіазид не можна призначати пацієнтам з холестазом, біліарними обструктивними порушеннями або тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»), тому що телмісартан виводиться головним чином із жовчю. У

цих пацієнтів очікується зниження кліренсу телмісартану в печінці.

Телмісартан/гідрохлортіазид слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушеннями функції печінки або з прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть незначні зміни водно-сольового балансу можуть призвести до печінкової коми. Клінічний досвід застосування телмісартану/гідрохлортіазиду пацієнтам з печінковою недостатністю відсутній.

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

Ниркова недостатність та трансплантація нирки. Телмісартан/гідрохлортіазид не можна призначати пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»). Відсутній досвід щодо призначення телмісартану/гідрохлортіазиду пацієнтам з нещодавно трансплантованою ниркою. Існує невеликий досвід застосування телмісартану/гідрохлортіазиду пацієнтам зі слабкою та помірною нирковою недостатністю, тому рекомендується періодичний моніторинг рівнів калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові. У пацієнтів з порушеннями функцій нирок може виникнути азотемія, пов’язана з тіазидними діуретиками.

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

Пацієнти зі зниженим внутрішньосудинним об’ємом рідини та/або натрію. **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 лікарського засобу МІКАРДИСПЛЮС такі стани, особливо зниження внутрішньосудинного об’єму рідини та/або натрію, необхідно коригувати.**

При застосуванні гідрохлортіазиду 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 ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик гіпотензії, гіперкаліємії і знижує ниркову функцію (у тому числі 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 «Фармакодинаміка»).

Якщо подвійна блокада вважається абсолютно необхідною, вона має відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови постійного ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів і артеріального тиску.

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

Інші стани, що потребують стимуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. У пацієнтів, судинний тонус яких та функція нирок 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, може бути пов’язане з гострою артеріальною гіпотензією, гіперазотемією, олігурією або зрідка – 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 телмісартану/гідрохлортіазиду 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 з обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

Метаболічна та ендокринна дія. Терапія тіазидом може зменшити толерантність до глюкози, тоді як у пацієнтів із діабетом, які приймають інсулін або антидіабетичну терапію та лікування телмісартаном, може розвинутися гіпоглікемія. Тому у цих пацієнтів слід контролювати рівень глюкози в крові; може виникнути необхідність у корекції дози інсуліну або гіпоглікемічних препаратів. Під час терапії тіазидами може виявитися латентний цукровий діабет.

Підвищення рівня холестерину і тригліцеридів пов’язують з діуретичною терапією тіазидами; однак при застосуванні препарату, що містить 12,5 мг гідрохлортіазиду, спостерігали мінімальне підвищення рівня холестерину і тригліцеридів або не спостерігали такого зовсім. У деяких пацієнтів, які одержують тіазидну терапію, може виникнути гіперурикемія або явна подагра.

Порушення електролітного балансу. Всім пацієнтам, які одержують терапію діуретиками, слід періодично визначати рівень електролітів у сироватці. Тіазиди, включаючи гідрохлортіазид, можуть спричинити порушення водно-сольового балансу (включно з гіпокаліємією, гіпонатріємією та гіпохлоремічним алкалозом). Ознаками порушення водно-сольового балансу є сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, неспокій, біль у м’язах або судоми, м’язова втомлюваність, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія і гастроінтестинальні порушення, такі як нудота і блювання (див. розділ «Побічні реакції»).

- Гіпокаліємія. Незважаючи на те, що внаслідок застосування тіазидних діуретиків може розвинутися гіпокаліємія, супутня терапія телмісартаном може знизити гіпокаліємію, спричинену діуретиками. Ризик гіпокаліємії найвищий у хворих на цироз печінки, у пацієнтів зі значним діурезом, у пацієнтів, які застосовують неадекватні пероральні дози електролітів, та у пацієнтів, які отримують супутню терапію кортикостероїдами або АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

- Гіперкаліємія. Навпаки, через антагонізм рецепторів ангіотензину II (AT_1), спричинений телмісартаном – компонентом препарату, може виникнути гіперкаліємія. Однак клінічно значуща гіперкаліємія внаслідок прийому телмісартану/гідрохлортіазиду не була підтверджена документально, фактори ризику розвитку гіперкаліємії включають ниркову недостатність та/або серцеву недостатність і цукровий діабет. Калійзберігаючі діуретики, калієві добавки або замінники солі, що містять калій, слід з обережністю призначати одночасно з телмісартаном/гідрохлортіазидом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

- Гіперкальціємія. Тіазиди можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та сприяти

незначному підвищенню рівня кальцію в сироватці крові за відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Слід припинити застосування тіазидів перед проведенням аналізів функції паращитовидної залози.

- Гіпомагніємія. Тіазиди продемонстрували підвищення виведення із сечею магнію, що може призводити до гіпомагніємії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Расова приналежність. Як і при застосуванні інших блокаторів 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.

Загальні відомості. Виникнення реакцій гіперчутливості до гідрохлортіазиду можливе у пацієнтів з наявною алергією або бронхіальною астмою чи без таких, але більш це вірогідно у пацієнтів із такими захворюваннями в анамнезі. Загострення або активація системного червоного вовчака спостерігалася при застосуванні тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлортіазид.

При застосуванні тіазидних діуретиків спостерігались випадки реакцій фоточутливості (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо реакції фоточутливості виникають під час лікування, рекомендується припинити застосування препарату. Якщо вважається необхідним повторне застосування діуретиків, рекомендується захищати відкриті ділянки від дії сонця або штучного ультрафіолетового випромінювання.

Хоріоїдальний випіт, гостра міопія і закритокутова глаукома. Гідрохлортіазид, сульфонамід можуть викликати реакцію підвищеної чутливості та, як наслідок, хоріоїдальний випіт з дефектом поля зору, гостру перехідну міопію та гостру закритокутову глаукому.

Симптоми включають різкий початок падіння гостроти зору або очний біль і, як правило, спостерігаються від кількох годин до тижнів після початку лікування. Нелікована гостра закритокутова глаукома може призвести до необоротної втрати зору. Необхідно відмінити лікування гідрохлортіазидом як можна швидше. Може виникнути необхідність невідкладного медичного або хірургічного лікування у разі, якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати алергію на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Немеланомний рак шкіри. У двох епідеміологічних дослідженнях на базі датського Національного Реєстру Раку спостерігався підвищений ризик немеланомного раку шкіри (НМРШ) (базальноклітинний рак (БКР) та плоскоклітинний рак (ПКР)) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлортіазиду (див. розділ «Побічні реакції»). Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може бути механізмом розвитку НМРШ.

Пацієнти, які приймають гідрохлортіазид, мають бути проінформовані про ризик НМРШ і повинні регулярно перевіряти свою шкіру на наявність нових уражень та своєчасно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Можливі профілактичні заходи, такі як обмеження впливу сонячних та ультрафіолетових променів. Необхідно рекомендувати

пацієнтам адекватний захист від такого впливу, щоб мінімізувати ризик виникнення раку шкіри. Підозрілі ураження шкіри необхідно негайно обстежити, у тому числі і шляхом гістологічного дослідження біоптату. Застосування гідрохлортіазиду також необхідно переглянути пацієнтам, які мали в минулому НМРШ (див. розділ «Побічні реакції»).

Гостра респіраторна токсичність. Після прийому гідрохлортіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Зазвичай набряк легенів розвивається протягом декількох хвилин або годин після прийому гідрохлортіазиду. На початку захворювання симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення функції легень і гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування препарату МІКАРДИСПЛЮС слід припинити та провести відповідне лікування. Гідрохлортіазид не слід застосовувати пацієнтам, які раніше перенесли ГРДС після прийому гідрохлортіазиду.

Ангіоневротичний набряк кишечнику. Відомо про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику у пацієнтів, які приймали блокатори рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Побічні реакції»). У цих пацієнтів спостерігався біль у животі, нудота, блювання та діарея. Симптоми минали після припинення застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II. Якщо діагностовано ангіоневротичний набряк кишечнику, лікування телмісартаном слід припинити та розпочати відповідний моніторинг до повного зникнення симптомів.

Лактоза. Кожна таблетка містить лактозу (препарат містить 112 мг лактози, моногідрату, що евівалентно 107 мг лактози безводної в кожній таблетці). Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, тотальною недостатністю лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією не повинні приймати цей лікарський засіб.

Сорбіт. МІКАРДИСПЛЮС (таблетки по 80 мг / 12,5 мг) містять 338 мг сорбіту в кожній таблетці. Пацієнти зі спадковими проблемами непереносимості фруктози не повинні приймати цей лікарський засіб.

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

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 білірубіну в сироватці крові.

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

Епідеміологічні докази ризику тератогенності після застосування інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності не остаточні; однак невелике збільшення ризику не можна виключати. Хоча немає контрольованих епідеміологічних даних про ризик застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики можливі для цього класу лікарських засобів. Доки не вважатиметься доцільною терапія блокаторами рецепторів ангіотензину II, пацієнток, які планують вагітність, слід перевести на прийом альтернативних антигіпертензивних препаратів, які мають встановлений профіль безпеки щодо застосування під час вагітності. При встановленні вагітності прийом блокаторів рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

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

Обмежений досвід застосування гідрохлортіазиду під час вагітності, особливо протягом I триместру. Досліджень на тваринах недостатньо. Гідрохлортіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. З огляду на фармакологічний механізм дії гідрохлортіазиду, застосування препарату під час II та III триместрів може порушити перфузію плід-плацента та призвести до таких внутрішньоутробних і неонатальних ефектів, як жовтяниця, порушення електролітної рівноваги у плода і тромбоцитопенія.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати при набряках, артеріальній гіпертензії, зумовлених вагітністю, або прееклампсії через ризик зменшення об'єму плазми та плацентарної гіпоперфузії без позитивного ефекту на перебіг захворювання.

Гідрохлортіазид не слід застосовувати при значній артеріальній гіпертензії вагітним, за винятком рідкісних випадків, коли неможливо застосувати інше лікування.

Годування груддю

Оскільки відсутня інформація щодо застосування телмісартану/гідрохлортіазиду під час годування груддю, не рекомендується приймати телмісартан/гідрохлортіазид у період годування груддю; і слід надати перевагу альтернативній терапії із застосуванням препаратів із краще вивченим профілем безпеки, особливо при годуванні новонароджених або недоношених дітей.

Гідрохлортіазид у незначних кількостях виділяється з грудним молоком. Тіазиди у високих дозах, спричиняючи інтенсивний діурез, можуть пригнічувати утворення грудного молока. Застосування телмісартану/гідрохлортіазиду у період годування груддю протипоказано.

Фертильність

Досліджень щодо впливу на фертильність людини при застосуванні комбінації фіксованих доз або окремих компонентів не проводилось.

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

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

МІКАРДИСПЛЮС може впливати на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. При лікуванні антигіпертензивними препаратами, зокрема телмісартаном/гідрохлортіазидом, може виникати запаморочення, синкопе або вертиго.

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Комбінація з фіксованою дозою призначається пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при застосуванні окремо телмісартану. Перед переходом на комбінацію з фіксованою дозою слід визначити дозу кожного з компонентів. Може бути розглянута безпосередня заміна монотерапії на фіксовані комбінації, якщо це клінічно обґрунтовано. МІКАРДИСПЛЮС, 80 мг/12,5 мг, можна призначати один раз на добу пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при застосуванні таблеток МІКАРДИС, 80 мг.

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

Порушення функції нирок. Досвід лікування пацієнтів із легким та помірним порушенням функції нирок незначний, але не свідчить про побічні ефекти з боку нирок, тому коригування дози не вважається необхідним. Рекомендується проводити періодичний моніторинг функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»). З огляду на вміст гідрохлортіазиду комбінація з фіксованою дозою протипоказана пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) (див. розділ «Протипоказання»).

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

Порушення функції печінки. Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та помірного ступеня МІКАРДИСПЛЮС слід застосовувати з обережністю. Доза телмісартану не повинна перевищувати 40 мг один раз на добу. Комбінація з фіксованою дозою протипоказана пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки (див. розділ «Протипоказання»). Слід з обережністю призначати тіазиди пацієнтам із порушеннями функцій печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування.

Слід приймати МІКАРДИСПЛЮС перорально один раз на добу, ковтаючи таблетку цілою та запиваючи рідиною. МІКАРДИСПЛЮС можна приймати незалежно від вживання їжі.

Заходи безпеки перед застосуванням лікарського засобу.

МІКАРДИСПЛЮС слід зберігати в запаяному блістері через гігроскопічні властивості таблеток. Таблетки необхідно виймати з блістера безпосередньо перед застосуванням.

Діти.

Не встановлено безпеку і ефективність застосування лікарського засобу МІКАРДИСПЛЮС пацієнтам віком до 18 років. Застосування лікарського засобу МІКАРДИСПЛЮС дітям не рекомендоване.

Передозування.

Інформація щодо передозування телмісартаном людей обмежена. Ступінь видалення гідрохлортіазиду шляхом гемодіалізу невідомий.

Симптоми. Найімовірнішими очікуваними проявами передозування телмісартану є артеріальна гіпотензія і тахікардія; також спостерігалися брадикардія, запаморочення, блювання, підвищення креатиніну сироватки крові та гостра ниркова недостатність. Передозування гідрохлортіазидом пов’язано зі зниженням електролітів (гіпокаліємія, гіпохлоремія) та гіповолемією унаслідок надмірного діурезу. Найпоширенішими симптомами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може призвести до спазму м’язів та/або до загострення серцевої аритмії, що пов’язані з одночасним застосуванням глікозидів дигіталісу або певних антиаритмічних препаратів.

Лікування. Телмісартан не видаляється за допомогою гемофільтрації та не піддається діалізу. Слід здійснювати ретельний моніторинг стану пацієнтів. Лікування при виникненні симптомів передозування повинно бути симптоматичним і підтримуючим. Терапія залежить від часу прийому таблетки та тяжкості симптомів. Підтримуючі заходи включають індукцію блювання та/або промивання шлунка. При лікуванні передозування може бути корисним застосування активованого вугілля. Слід часто проводити моніторинг рівня електролітів і креатиніну у сироватці крові. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину та проводити терапію, спрямовану на швидке поповнення солі та об’єму рідини в організмі.

Побічні реакції.

Характеристика профілю безпеки. Найбільш частою побічною реакцією є запаморочення. Серйозний ангіоневротичний набряк можливий рідко (≥1/10000 – < 1/1000).

Загалом частоту повідомлень про побічні реакції для телмісартану/ гідрохлортіазиду можна порівняти з кількістю повідомлень для телмісартану окремо в ході рандомізованого контрольованого дослідження із залученням 1471 пацієнта, які отримували комбінацію телмісартану і гідрохлортіазиду (835 пацієнтів) або телмісартан окремо (636 пацієнтів). Кількість побічних ефектів не є дозозалежною і не має взаємозв’язку зі статтю, віком або расою пацієнтів.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції, про які повідомлялося в усіх клінічних дослідженнях і які виникали частіше (р

≤ 0,05) з телмісартаном плюс гідрохлортіазидом, ніж плацебо, наведено нижче відповідно до систем органів. Побічні реакції, які не спостерігались у ході клінічних досліджень, можуть виникнути під час лікування телмісартаном/ гідрохлортіазидом і базуються на досвіді застосування телмісартану або гідрохлортіазиду окремо.

Відомі побічні реакції, які виникають при застосуванні кожного компонента окремо, але які не спостерігалися в клінічних дослідженнях із лікарським засобом МІКАРДИСПЛЮС, можуть бути потенційними побічними реакціями при його застосуванні.

Побічні реакції, класифіковані за частотою виникнення, визначаються наступним чином: дуже часті (≥ 1/10), часті (≥ 1/100 - < 1/10), нечасті (≥ 1/1000 - < 1/100), рідкісні (≥ 1/10 000 - < 1/1000), дуже рідкісні (< 1/10 000) та невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

У кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 1

Побічні реакції (згідно з MedDRA, за даними плацебо-контрольованих досліджень та повідомлень у ході постмаркетингового застосування)

Клас системи органів	Побічні реакції	Частота		
		МІКАРДИСПЛЮС	Телмісартан[a]	Гідрохлортіазид
Інфекції та інвазії	сепсис, включно з летальним наслідком		рідкісні[2]	
	бронхіт	рідкісні		
	фарингіт	рідкісні		
	синусит	рідкісні		
	інфекція верхніх відділів дихальних шляхів		нечасті	
	інфекція сечостатевого тракту		нечасті	
	цистит		нечасті	
Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи)	немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома і плоскоклітинна карцинома)			невідомо[2]

З боку кровоносної та лімфатичної систем	анемія		нечасті	
	еозинофілія		рідкісні	
	тромбоцитопенія		рідкісні	рідкісні
	тромбоцитопенія з пурпурою			рідкісні
	апластична анемія			невідомо
	гемолітична анемія			дуже рідкісні
	пригнічення функції кісткового мозку			дуже рідкісні
	лейкопенія			дуже рідкісні
	агранулоцитоз			дуже рідкісні
З боку імунної системи	анафілактичні реакції		рідкісні	
	гіперчутливість		рідкісні	дуже рідкісні
Порушення обміну речовин і харчування	гіпокаліємія	нечасті		дуже часті
	гіперурикемія	рідкісні		часті
	гіпонатріємія	рідкісні	рідкісні	часті
	гіперкаліємія		нечасті	
	гіпоглікемія (у пацієнтів із цукровим діабетом)		рідкісні	
	гіпомагніємія			часті
	гіперкальціємія			рідкісні
	гіпохлоремічний алкалоз			дуже рідкісні
	зниження апетиту			часті
	гіперліпідемія			дуже часті
	гіперглікемія			рідкісні
	втрата контролю над цукровим діабетом			рідкісні
Психічні розлади	тривога	нечасті	рідкісні	
	депресія	рідкісні	нечасті	рідкісні
	безсоння	рідкісні	нечасті	
	порушення сну	рідкісні		рідкісні
З боку нервової системи	запаморочення	часті		рідкісні
	синкопе	нечасті	нечасті	
	парестезія	нечасті		рідкісні
	сонливість		рідкісні	
	головний біль			рідкісні
З боку органів зору	порушення зору	рідкісні	рідкісні	рідкісні
	нечіткість зору	рідкісні		
	гостра закритокутова глаукома			невідомо
	хоріоїдальний випіт			невідомо
З боку органів слуху та лабіринту	вертиго	нечасті	нечасті	
З боку серця	тахікардія	нечасті	рідкісні	
	аритмія	нечасті		рідкісні
	брадикардія		нечасті	

З боку судин	гіпотензія	нечасті	нечасті	
	ортостатична гіпотензія	нечасті	нечасті	часті
	некротичний васкуліт			дуже рідкісні
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	диспное	нечасті	нечасті	
	респіраторний дистрес-синдром	рідкісні		дуже рідкісні
	пневмоніт	рідкісні		дуже рідкісні
	набряк легень	рідкісні		дуже рідкісні
	кашель		нечасті	
	інтерстиціальне захворювання легень		дуже рідкісні[1,2]	
	гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»)			дуже рідкісні
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея	нечасті	нечасті	часті
	сухість у роті	нечасті	рідкісні	
	метеоризм	нечасті	нечасті	
	абдомінальний біль	рідкісні	нечасті	
	запор	рідкісні		рідкісні
	диспепсія	рідкісні	нечасті	
	блювання	рідкісні	нечасті	часті
	гастрит	рідкісні		
	дискомфорт у шлунку		рідкісні	рідкісні
	нудота			часті
	панкреатит			дуже рідкісні
Гепатобіліарні порушення	порушення функції печінки/ розлади функції печінки	рідкісні[2]	рідкісні[2]	
	жовтяниця			рідкісні
	холестаз			рідкісні

З боку шкірних покривів та підшкірної клітковини	ангіоневротичний набряк (включно з летальним наслідком)	рідкісні	рідкісні	
	еритема	рідкісні	рідкісні	
	свербіж	рідкісні	нечасті	
	висипання	рідкісні	нечасті	часті
	підвищення потовиділення	рідкісні	нечасті	
	кропив’янка	рідкісні	рідкісні	часті
	екзема		рідкісні	
	медикаментозний дерматит		рідкісні	
	токсичний дерматит		рідкісні	
	синдром, подібний до червоного вовчака			дуже рідкісні
	реакції фоточутливості			рідкісні
	токсичний епідермальний некроліз			дуже рідкісні
	мультиформна еритема			невідомо
З боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини і кісток	біль у спині	нечасті	нечасті	
	судоми м’язів (судоми литкових м’язів)	нечасті	нечасті	невідомо
	міалгія	нечасті	нечасті	
	артралгія	рідкісні	рідкісні	
	біль у кінцівках (ногах)	рідкісні	рідкісні	
	біль у сухожиллях (тендинітоподібні симптоми)		рідкісні	
	системний червоний вовчак	рідкісні[1]		дуже рідкісні
З боку нирок і сечовидільної системи	порушення функції нирок		нечасті	невідомо
	гостра ниркова недостатність		нечасті	нечасті
	глюкозурія			рідкісні
З боку репродуктивних органів та молочних залоз	імпотенція	нечасті		часті
Загальні порушення та реакції у місці введення	біль у грудній клітці	нечасті	нечасті	
	симптоми, подібні до грипу	рідкісні	рідкісні	
	біль	рідкісні		
	астенія (слабкість)		нечасті	невідомо
	пропасниця			невідомо

Лабораторні дані	підвищення рівня сечової кислоти в крові	нечасті	рідкісні	
	підвищення рівня креатиніну в крові	рідкісні	нечасті	
	підвищення рівня креатинфосфокінази у крові	рідкісні	рідкісні	
	підвищення рівня ензимів печінки	рідкісні	рідкісні	
	зниження рівня гемоглобіну		рідкісні	

[1] На підставі повідомлень у ході постмаркетингового застосування.

[2] Див. нижченаведені підрозділи з додатковою інформацією.

[a] Побічні реакції виникали з подібною частотою у пацієнтів, які отримували плацебо та телмісартан. Загальна частота побічних реакцій, про які повідомлялося при застосуванні телмісартану (41,4 %), зазвичай була порівнянною з такою при застосуванні плацебо (43,9 %) у плацебо-контрольованих випробуваннях. Зазначені вище побічні реакції були зареєстровані в усіх клінічних випробуваннях за участю пацієнтів, які отримували телмісартан з причини гіпертензії, або пацієнтів віком від 50 років з високим ризиком серцево-судинних захворювань.

Опис окремих побічних реакцій.

Порушення функції печінки/ розлади функції печінки. Більшість випадків порушення функції печінки/ розладу функції печінки, про які повідомлялося у постмаркетинговий період при застосуванні телмісартану, спостерігались у пацієнтів японської національності. Останні більш схильні до цих побічних реакцій.

Сепсис. У ході дослідження PRoFESS у пацієнтів, які приймали телмісартан, частіше спостерігалися випадки сепсису, ніж у тих, хто отримував плацебо. Це може бути як випадковістю, так і ознакою процесу, механізм якого наразі невідомий (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Інтерстиціальне захворювання легень. Про випадки інтерстиціального захворювання легень, пов’язаного у часі із прийомом телмісартану, повідомлялося в ході постмаркетингового застосування. Проте не було встановлено причинно-наслідковий зв’язок.

Немеланомний рак шкіри. На основі наявних даних епідеміологічних досліджень, спостерігається сукупний дозозалежний зв’язок між гідрохлортіазидом та немеланомним раком шкіри (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Ангіоневротичний набряк кишечнику. Відомо про випадки ангіоневротичного набряку кишечнику після застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення 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 в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ/

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG

або

Берінгер Інгельхайм Хеллас Сингл Мембер С.А./

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина/

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

або

5-й км Пайаніа-Маркопоуло, Коропі Аттика, 19441, Греція/

5th km Paiania-Markopoulo, Koropi Attiki, 19441, Greece.