

Склад

діючі речовини: телмісартан і гідрохлоротіазид;

1 таблетка містить телмісартану 40 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини для дозування 40 мг/12,5 мг: маніт (Е 421), повідон, кросповідон, меглюмін, натрію гідроксид, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

для дозування 40 мг/12,5 мг: круглі двоопуклі двошарові таблетки без оболонки, з шаром від світло-жовтого до жовтого кольору з одного боку та від білого до майже білого кольору з можливими включеннями рожевого кольору з іншого боку.

Фармакотерапевтична група

Антагоністи ангіотензину II та діуретики.

Код АТХ C09D A07.

Фармакодинаміка

Телпрес Плюс є комбінацією антагоніста рецепторів ангіотензину II (телмісартану) і тіазидного діуретика (гідрохлоротіазиду). Комбінація цих інгредієнтів виявляє додатковий антигіпертензивний ефект, знижуючи артеріальний тиск більше, ніж кожен її компонент окремо. Телпрес Плюс при застосуванні в терапевтичних дозах 1 раз на добу ефективно та повільно знижує артеріальний тиск.

Телмісартан для перорального застосування є ефективним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип AT1). Телмісартан з дуже високою спорідненістю заміщує ангіотензин II в місцях його зв'язування на рецепторах субтипу AT1, які відповідають за відому активність ангіотензину II. Телмісартан не має жодного часткового агоністичного впливу на AT1-рецептор та селективно зв'язує AT1-рецептор. Зв'язування є довготривалим. Телмісартан не виявляє

спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT₂ та інші, менше описані AT-рецептори. Функціональна роль цих рецепторів не відома, так само, як і ефект можливої надмірної стимуляції ангіотензином II, рівень якого підвищується під впливом телмісартану. Телмісартан знижує рівень альдостерону в плазмі крові. Телмісартан не пригнічує ренін у плазмі крові людини, не блокує іонні канали. Телмісартан не пригнічує ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ) (кініназа II), що також руйнує брадикінін. Таким чином, не слід очікувати посилення побічних реакцій, пов'язаних з брадикініном.

У людини телмісартан у дозі 80 мг майже повністю пригнічує підвищення артеріального тиску, що спричиняється ангіотензином II. Блокувальний ефект зберігається протягом 24 годин і залишається значущим до 48 годин.

Після першої дози телмісартану антигіпертензивна активність поступово проявляється протягом 3 годин. Максимальне зниження артеріального тиску виявляється через 4–8 тижнів від початку лікування та підтримується при довготривалій терапії. Антигіпертензивний ефект утримується постійно протягом 24 годин після застосування, у тому числі протягом останніх 4 годин 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 клінічних дослідженнях. Відзначено дозозалежний ефект щодо систолічного артеріального тиску, проте дані щодо діастолічного тиску суперечливі.

У хворих на артеріальну гіпертензію телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск без впливу на частоту пульсу. Внесок діуретичної та натрійуретичної дії препарату до його гіпотензивної активності досі не визначений. Антигіпертензивна ефективність телмісартану відповідає ефективності препаратів-представників інших класів антигіпертензивних лікарських засобів (продемонстровано у ході 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.

За даними клінічних досліджень, випадки сухого кашлю спостерігалися значно рідше при лікуванні телмісартаном, ніж при лікуванні інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.

Вплив телмісартану на смертність та серцево-судинні захворювання невідомий.

Гідрохлоротіазид є тіазидним діуретиком. Механізм дії антигіпертензивного ефекту тіазидних діуретиків досі до кінця не вивчений. Тіазиди впливають на ренальний тубулярний механізм електролітної реабсорбції, тим самим безпосередньо підвищуючи екскрецію натрію та хлору в приблизно еквівалентній кількості. Внаслідок діуретичного впливу гідрохлоротіазид знижує об'єм плазми крові, підвищує активність реніну в плазмі, підвищує секрецію альдостерону з послідовним зростанням показників калію в сечі і втратою бікарбонату та зниженням рівня калію в сироватці крові. Можливо, через блокаду ренін-ангіотензин-альдостеронової системи супутнє застосування телмісартану сприяє оборотній втраті калію, пов'язаній із гідрохлоротіазидом. При застосуванні гідрохлоротіазиду початок діурезу виявляється через 2 години, максимальний ефект досягається приблизно через 4 години, в той час як дія триває приблизно 6–12 годин.

Епідеміологічні дослідження виявили, що довготривале лікування гідрохлоротіазидом зменшує ризик серцево-судинної захворюваності та смертності.

Вплив фіксованої комбінації телмісартан/гідрохлоротіазид на смертність та серцево-судинні захворювання невідомий.

На підставі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається кумулятивний дозозалежний зв'язок між гідрохлортіазидом і немеланомним раком шкіри. Одне дослідження охоплювало пацієнтів із 71 533 випадками базальноклітинної карциноми (БКК) та 8 629 випадками плоскоклітинної карциноми (ПКК), із 1 430 883 та 172 462 пацієнтів групи контролю відповідно. Високий рівень застосування гідрохлортіазиду (сукупно $\geq 50\,000$ мг) був пов'язаний із скоригованим коефіцієнтом ризику (КР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК та 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) – для ПКК. Чіткий взаємозв'язок між сукупною дозою та результатами спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий взаємозв'язок між ризиком раку губи (ПКК) та дією гідрохлортіазиду: 633 випадки раку губи (ПКК) виявлено на 63 067 контрольного населення. Було продемонстровано чіткий взаємозв'язок із сукупною дозою для кожного пацієнта зі скоригованим КР 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), КР 3,9 (3,0–4,9) – для високої сукупної дози (щонайменше 25 000 мг) та КР 7,7 (5,7–10,5) – для найвищої сукупної дози (щонайменше 100 000 мг) (див. розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика

Сумісне застосування гідрохлоротіазиду і телмісартану не впливає на фармакокінетику кожного з них у здорових добровольців.

Всмоктування

Телмісартан

Після перорального застосування максимальна концентрація телмісартану (C_{max}) досягається через 0,5–1,5 години. Абсолютна біодоступність телмісартану 40 мг і 160 мг становить 42 % і 58 % відповідно. Їжа незначно знижує біодоступність телмісартану, зниження площі під кривою «концентрація–час» (AUC) для телмісартану коливається приблизно від 6 % (доза 40 мг) до 19 % (доза 160 мг). Через 3 години після застосування концентрація у плазмі однакова і не залежить від того, як приймається телмісартан – натщесерце або з їжею. Вважають, що невелике зниження AUC не спричиняє зниження терапевтичної ефективності. Фармакокінетика телмісартану, призначеного для перорального застосування, є нелінійною при збільшенні дози від 20 до 160 мг з підвищенням концентрації у плазмі крові (C_{max} і AUC), що перевищує пропорційне. Телмісартан не накопичується в плазмі крові значною мірою у разі повторних призначень.

Гідрохлоротіазид

Після перорального застосування препарату Телпрес Плюс C_{max} гідрохлоротіазиду досягається приблизно через 1-3 години. З огляду на кумулятивну ренальну екскрецію гідрохлоротіазиду, абсолютна біодоступність становила приблизно 60 %.

Розподіл

Телмісартан

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

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид зв'язується з протеїнами плазми крові на 68 %, видимий об'єм розподілу становить 0,83–1,14 л/кг.

Виведення

Телмісартан

Після перорального застосування ¹⁴C-міченого телмісартану більша частина дози (> 97 %) виводиться з калом шляхом біліарної екскреції. Тільки незначну

кількість було виявлено в сечі. Телмісартан метаболізується шляхом кон'югації до формування фармакологічно неактивного ацилглюкуроніду. Глюкуронід вихідної сполуки – єдиний метаболіт, що був ідентифікований у людини. Після застосування однієї дози ^{14}C -міченого телмісартану глюкуронід демонструє приблизно 11 % вимірної радіоактивності у плазмі. Ізоформи цитохрому Р450 не залучаються до метаболізму телмісартану. Загальний кліренс телмісартану з плазми після перорального застосування становить > 1500 мл/хв. Загальний період напіввиведення становив > 20 годин.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид не метаболізується у людини та виділяється майже повністю у незмінену вигляді із сечею. Приблизно 60 % пероральної дози елімінується у незмінену вигляді протягом 48 годин. Ренальний кліренс становить приблизно 250–300 мл/хв. Термінальний період напіввиведення становить 10–15 годин.

Особливі категорії хворих

Стать

Концентрація телмісартану в плазмі крові у жінок, в основному, в 2–3 рази вища, ніж у чоловіків. Однак у клінічних дослідженнях не виявили значного посилення впливу на артеріальний тиск або збільшення кількості випадків ортостатичної гіпотензії у жінок. Немає потреби коригувати дози. У жінок спостерігається тенденція до більшої, ніж у чоловіків, концентрації гідрохлоротіазиду у плазмі крові, що не має клінічної значущості.

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з порушенням функції нирок

Ренальна екскреція суттєво не впливає на кліренс телмісартану. З огляду на деякий досвід застосування телмісартану пацієнтам з порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30–60 мл/хв; при середньому значенні – приблизно 50 мл/хв), немає необхідності коригувати дози для таких пацієнтів. Телмісартан не виводиться під час гемодіалізу. У пацієнтів з нирковою недостатністю знижується швидкість елімінації гідрохлоротіазиду. У типових дослідженнях у пацієнтів із середнім кліренсом креатиніну 90 мл/хв збільшувався період напіввиведення гідрохлоротіазиду. У пацієнтів з нефункціонуючими нирками період напіввиведення становить приблизно 34 години.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Фармакокінетичні дослідження у пацієнтів з порушеннями печінки виявили ріст абсолютної біодоступності до 100 %. Однак період напіввиведення у пацієнтів з порушенням функції нирок не змінюється.

Показання

Артеріальна гіпертензія. Як комбінацію з фіксованою дозою препарат Телпрес Плюс застосовують у разі, якщо прийом телмісартану як монотерапії не забезпечує належного контролю артеріального тиску.

Протипоказання

- Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.
- Гіперчутливість до інших речовин, які є похідними сульфонамідів (оскільки гідрохлоротіазид є похідною сульфонамідів).
- Вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Холестатичні та біліарні обструктивні порушення.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Анурія, тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв).
- Рефрактерна гіпокаліємія/гіпонатріємія, гіперкальціємія.
- Годування груддю.
- Симптомна гіперурикемія (подагра).
- Дитячий вік (до 18 років).
- Одночасне застосування телмісартану та аліскіренвмісних продуктів протипоказано хворим на цукровий діабет або з нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих

Літії

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ зареєстровано оборотне підвищення концентрації літію в сироватці крові та підвищення його токсичності. Про такі рідкі випадки взаємодії також повідомлялося при застосуванні антагоністів рецепторів ангіотензину II (включаючи телмісартан/гідрохлоротіазид). Одночасне застосування літію та препарату

Телпрес Плюс не рекомендується. Якщо доведена ефективність такої комбінації, рекомендований ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Лікарські засоби, асоційовані із втратою калію та гіпокаліємією (наприклад інші діуретики, що виводять калій, проносні засоби, кортикостероїди, адренкортикотропний гормон (АКТГ), амфотерицин, карбенексолон, пеніцилін G натрію, саліцилова кислота та похідні).

При застосуванні цих лікарських засобів разом з комбінацією телмісартан/гідрохлоротіазид рекомендується моніторинг рівня калію в плазмі крові. Зазначені лікарські засоби можуть посилювати вплив гідрохлоротіазиду на рівень калію в плазмі крові.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати рівень натрію та спричиняти гіперкаліємію (наприклад лікарські засоби, що пригнічують ренін-ангіотензинову систему, 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 телмісартан/гідрохлоротіазид рекомендується проводити моніторинг рівня калію в плазмі крові. 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.

Лікарські засоби, які спричиняють порушення рівня калію в сироватці

Рекомендується моніторинг рівня калію в сироватці крові та ЕКГ при застосуванні препарату Телпрес Плюс із лікарськими засобами, які спричиняють порушення рівня калію в сироватці крові (наприклад з глікозидами дигіталісу, антиаритмічними препаратами), та лікарськими засобами, які стимулюють пароксизмальну тахікардію за типом torsades de pointes (включаючи деякі антиаритмічні препарати), гіпокаліємію, що є провокуючим фактором torsades de pointes:

- антиаритмічні лікарські засоби Іа класу (наприклад хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні лікарські засоби ІІІ класу (наприклад аміодарон, соталол, дофетелід, ібутилід);
- деякі антипсихотичні засоби (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, ціамемазин, сульпірид, сультоприд, амисульприд, 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.

Дигоксин

При одночасному застосуванні телмісартану з дигоксином відзначали 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, щоб підтримувати рівень у терапевтичних межах.

Інші антигіпертензивні препарати

Телмісартан може підвищувати гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних агентів.

Повідомлялось, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) за допомогою комбінації інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з більш високою частотою таких побічних ефектів, як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія і зниження ниркової функції (у тому числі гострої ниркової недостатності) у порівнянні із застосуванням одного РААС-діючого агента (див. розділи «Особливості застосування», «Протипоказання» та «Фармакологічні властивості»).

Антидіабетичні лікарські засоби (пероральні препарати та інсулін)

Може виникнути потреба у корекції дози антидіабетичного засобу.

Метформін

Метформін слід застосовувати з обережністю через ризик виникнення лактотацидозу, спричиненого можливою функціональною нирковою недостатністю, при одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом.

Холестирамінова та холестиполова смоли

Абсорбція гідрохлоротіазиду порушується у присутності аніонообмінних смол.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)

НПЗП (зокрема ацетилсаліцилова кислота в протизапальних дозах, інгібітори ЦОГ-2, неселективні НПЗП) можуть зменшити діуретичну, натрійуретичну та антигіпертензивну дію тіазидних діуретиків та антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II. У деяких пацієнтів із порушенням функції нирок (у пацієнтів зі зневодненням або пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок) одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та агентів, які пригнічують циклооксигеназу, може спричинити погіршення ниркової функції, включаючи 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 потому 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 рази AUC₀₋₂₄ та C_{max} раміприлу та раміприлату. Клінічна значущість цього спостереження залишається невідомою.

Вазопресорні аміни (наприклад норадреналін)

Дія вазопресорних амінів може бути знижена.

Недеполяризувальні міорелаксанти скелетних м'язів (наприклад тубокурарин)

Дія недеполяризувальних міорелаксантів скелетних м'язів може бути посилена гідрохлоротіазидом.

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

Може виникнути необхідність у корекції дози лікарських засобів, що сприяють виведенню сечової кислоти, оскільки гідрохлоротіазид 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. За необхідності призначення добавок кальцію слід проводити моніторинг рівня кальцію в сироватці крові та відповідно коригувати дозу.

β-блокатори та діазоксид

Гіперглікемічна дія β-блокаторів та діазоксиду може бути посилена тіазидами.

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

Амантадин

Тіазиди збільшують ризик побічної дії, спричиненої амантадином.

Цитотоксичні лікарські засоби (наприклад циклофосфамід, метотрексат)

Тіазиди можуть зменшувати ренальну екскрецію цитотоксичних препаратів та посилювати їх мієлосупресивний ефект.

На основі фармакологічних властивостей 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 гідрохлоротіазид може посилювати їх токсичний вплив на центральну нервову систему.

Метилдопа

Повідомлялося про окремі випадки гемолітичної анемії при одночасному застосуванні гідрохлоротіазиду та метилдопи.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні циклоспорину може посилюватися 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.

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.

Амфотерицин В (для парентерального введення), кортикостероїди, АКТГ та стимулювальні проносні засоби

Гідрохлоротіазид посилює порушення електролітного балансу, переважно гіпокаліємію.

Особливості застосування

Вагітність

Не слід починати терапію антагоністами рецепторів ангіотензину II під час вагітності. Доки не вважатиметься доцільною терапія антагоністами рецепторів ангіотензину II, пацієток, які планують вагітність, слід перевести на прийом альтернативних антигіпертензивних препаратів, які мають встановлений профіль безпеки щодо застосування під час вагітності. При встановленні вагітності прийом антагоністів 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 функції печінки

Телпрес Плюс не можна призначати хворим з холестазом, обструктивними захворюваннями жовчних проток та печінковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки телмісартан виводиться, головним чином, з жовчю. У таких хворих можна очікувати зменшення печінкового кліренсу телмісартану. Крім того, Телпрес Плюс слід з обережністю призначати хворим з порушеннями функції печінки або прогресуючою хворобою печінки, оскільки навіть незначні зміни водно-електролітного балансу можуть спричинити печінкову кому. Клінічного досвіду застосування препарату Телпрес Плюс хворими із печінковою недостатністю немає.

Реноваскулярна гіпертензія

Існує підвищений ризик тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, якщо хворі з двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки приймають лікарські засоби, які впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Ниркова недостатність та трансплантація нирки

Телпрес Плюс не слід застосовувати хворим з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв). Немає досвіду призначення препарату Телпрес Плюс хворим, які нещодавно мали трансплантацію нирки. Оскільки досвід застосування препарату Телпрес Плюс хворим з порушеннями функції нирок легкого та середнього ступеня невеликий, то рекомендовано проводити періодичний контроль рівнів калію, креатиніну та сечової кислоти в сироватці крові. У хворих з порушеннями функції нирок може виникнути азотемія, пов'язана з тіазидними діуретиками.

Зниження внутрішньосудинного об'єму рідини

У пацієнтів з дефіцитом натрію та/або об'єму циркулюючої крові в організмі через потужну терапію діуретиками, обмеження солі в дієті, діарею або блювання може виникнути симптоматична гіпотензія, особливо після першої дози. Тому перед призначенням препарату Телпрес Плюс слід провести корекцію вищезазначених станів.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують докази, що супутнє застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик гіпотензії, гіперкаліємії і знижує ниркову функцію (у тому числі до гострої ниркової недостатності).

Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

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

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

Інші стани, що супроводжуються стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

У пацієнтів, тонус судин та функція нирок яких залежать, головним чином, від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад, пацієнти з тяжкою формою застійної серцевої недостатності або захворюваннями нирок, у т. ч. зі стенозом ниркових артерій), лікування препаратами, що впливають на цю систему, може спричинити гостру артеріальну гіпотензію, гіперазотемію, олігурію, зрідка – гостру ниркову недостатність.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти з первинним альдостеронізмом зазвичай не реагують на антигіпертензивні препарати, дія яких передбачає пригнічення ренін-ангіотензинової системи, тому застосування препарату Телпрес Плюс таким хворим не рекомендується.

Стеноз аорти та мітрального клапана, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при застосуванні інших вазодилататорів, необхідна особлива обережність при лікуванні пацієнтів, які страждають на стеноз аорти та мітрального клапана або обструктивну гіпертрофічну кардіоміопатію.

Метаболічні та ендокринні ефекти

Лікування тіазидами може зменшити толерантність до глюкози. Для хворих на цукровий діабет може виникнути потреба у коригуванні дози інсуліну або пероральних гіпоглікемічних препаратів. Під час тіазидної терапії може проявитися латентний цукровий діабет. З лікуванням тіазидними діуретиками пов'язують підвищення рівнів холестерину та тригліцеридів. Однак доза 12,5 мг, яка міститься у препараті Телпрес Плюс, не має такого впливу або цей вплив лише мінімальний. У деяких хворих, які отримують тіазидні препарати, може розвинутися гіперурикемія або явна подагра.

Електролітний дисбаланс

У будь-якого хворого, який лікується діуретиками, через певні проміжки часу слід визначати рівень сироваткових електролітів.

Тіазиди, включаючи гідрохлоротіазид, можуть спричинити рідинний або електролітний дисбаланс (зокрема гіпокаліємію, гіпонатріємію та гіпохлоремічний алкалоз). Ознаками рідинного або електролітного дисбалансу є сухість у роті, спрага, слабкість, млявість, сонливість, неспокій, біль у м'язах або судоми, м'язова втомлюваність, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та такі гастроінтестинальні порушення, як нудота та блювання.

Гіпокаліємія

Незважаючи на те, що внаслідок застосування тіазидних діуретиків може розвинутися гіпокаліємія, супутня терапія телмісартаном може знизити гіпокаліємію, спричинену діуретиками. Ризик гіпокаліємії вищий у хворих на цироз печінки, у пацієнтів зі значним діурезом, у пацієнтів, у яких пероральний прийом електролітів не відповідає їхнім потребам, та у пацієнтів, які отримують

супутню терапію кортикостероїдами або АКТГ.

Гіперкаліємія

Через антагонізм рецепторів ангіотензину II (AT1), асоційований з телмісартаном – компонентом препарату Телпрес Плюс, може виникнути гіперкаліємія.

Клінічно значуща гіперкаліємія внаслідок прийому препарату Телпрес Плюс 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 комбінацією телмісартан/гідрохлоротіазид.

Гіпонатріємія та гіпохлоремічний алкалоз

Немає доказів, що Телпрес Плюс знижує або запобігає гіпонатріємії, спричиненій діуретиками. Дефіцит хлору, в основному, є слабким і зазвичай не потребує лікування.

Гіперкальціємія

Тіазиди можуть знизити виділення кальцію з сечею та спричинити періодичне і незначне підвищення рівня кальцію в сироватці крові за відсутності порушень обміну кальцію. Значна гіперкальціємія може бути ознакою прихованого гіперпаратиреозу. Слід припинити приймання тіазидів перед проведенням аналізів функції паращитовидної залози.

Гіпомагніємія

Тіазиди спричиняють підвищення виділення магнію з сечею, що може призводити до гіпомагніємії.

Етнічні відмінності

Як і всі інші антагоністи 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 станів зі зниженим рівнем реніну у пацієнтів негроїдної раси, які страждають на артеріальну гіпертензію.

Інші стани

Як і при застосуванні будь-яких інших антигіпертензивних засобів, надмірне зниження артеріального тиску у хворих з ішемічною кардіопатією або ішемічною серцево-судинною хворобою може спричинити інфаркт міокарда або інсульт.

Загальні розлади

Реакції гіперчутливості до гідрохлоротіазиду більш імовірні у хворих з алергією чи бронхіальною астмою в анамнезі.

Відомо, що застосування тіазидних діуретиків, включаючи гідрохлоротіазид, може призвести до загострення системного червоного вовчака.

При застосуванні тіазидних діуретиків спостерігалися випадки реакцій фоточутливості. Якщо реакції фоточутливості виникають під час лікування, рекомендується припинити застосування препарату. Якщо вважається необхідним повторне застосування діуретиків, рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від дії сонця або штучного ультрафіолетового випромінювання.

Гостра міопія і вторинна закритокутова глаукома

Лікарські засоби, що містять сульфаніламід або його похідні, можуть спричиняти ідіосинкразію, яка призводить до транзиторної міопії та гострої закритокутової глаукоми. Гідрохлоротіазид є похідним сульфаніламідів, однак до цього часу повідомлялося лише про окремі випадки виникнення гострої закритокутової глаукоми на тлі застосування гідрохлоротіазиду. До симптомів цього захворювання належать гостре зниження гостроти зору або біль в очах. Як правило, ці симптоми розвиваються через декілька годин або декілька тижнів після початку терапії цим препаратом. Якщо залишити гостру закритокутову глаукому без лікування, це може призвести до необоротної втрати зору у пацієнта. При виявленні такого симптому перш за все слід якомога швидше відмінити терапію цим препаратом. Якщо після цього внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можна розглянути доцільність медикаментозного або хірургічного лікування. Фактори ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми можуть включати наявність в анамнезі алергії на сульфаніламід або пеніцилін.

Немеланомний рак шкіри

Підвищений ризик немеланомного раку шкіри (ББК і ПКК) зі збільшенням кумулятивної дози гідрохлортіазиду спостерігався у двох епідеміологічних дослідженнях. Фотосенсибілізуюча дія гідрохлортіазиду може виступати можливим механізмом розвитку даних патологій. Пацієнтів, які приймають гідрохлортіазид окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами, слід повідомити про ризик виникнення немеланомного раку шкіри та рекомендувати регулярно перевіряти шкіру на наявність нових утворень або змін уже наявних утворень та негайно повідомляти про будь-які підозрілі ураження шкіри. Підозрілі ураження шкіри слід негайно обстежити, включаючи гістологічне

дослідження біопсійного матеріалу. Пацієнтам слід порекомендувати обмежити вплив сонячних та ультрафіолетових променів, користуватися належним захистом під час перебування під дією сонячних або УФ-променів, щоб мінімізувати ризик раку шкіри. Крім того, слід з обережністю призначати препарати, що містять гідрохлортіазид, пацієнтам із раком шкіри в анамнезі (див. також розділ «Побічні реакції»).

Препарат може впливати на результати 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 парашитовидних залоз;
- препарат здатний підвищувати концентрацію вільного білірубину в сироватці крові.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Дослідження впливу телмісартану на здатність керувати автомобілем та механічними пристроями не проводилися. Однак при керуванні автомобілем та механічними пристроями необхідно брати до уваги, що при антигіпертензивній терапії може виникати запаморочення або сонливість.

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 препарату Телпрес Плюс вагітним.

Епідеміологічні дані про ризик тератогенності після застосування інгібіторів під час I триместру вагітності не остаточні; деяке збільшення ризику не можна виключати. Пацієнтів, які планують вагітність, слід перевести на прийом альтернативних антигіпертензивних препаратів, які мають встановлений профіль безпеки щодо застосування під час вагітності. При встановленні вагітності прийом антагоністів рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити та у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

Лікування антагоністами 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). У разі застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II з II триместру вагітності рекомендується проводити ультразвукову перевірку функції нирок та стану черепа плода. За немовлятами, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід встановити ретельне спостереження щодо артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо протягом I триместру, обмежений.

Гідрохлоротіазид проникає крізь плацентарний бар'єр. З огляду на фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду, 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.

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

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

Годування груддю

Оскільки відсутня інформація щодо застосування препарату Телпрес Плюс під час годування груддю, не рекомендується приймати препарат у період годування груддю; слід надати перевагу альтернативній терапії препаратами із краще вивченим профілем безпеки, особливо при годуванні новонароджених або недоношених дітей. Гідрохлоротіазид у незначних кількостях виділяється з грудним молоком. Тіазиди у високих дозах, спричиняючи інтенсивний діурез, можуть пригнічувати утворення грудного молока. У разі застосування препарату Телпрес Плюс у період годування груддю слід приймати найнижчі можливі дози.

Фертильність

Не виявлено впливу телмісартану та гідрохлоротіазиду на фертильність чоловіків та жінок.

Спосіб застосування та дози

Дорослі

Телпрес Плюс слід приймати пацієнтам, в яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при застосуванні окремо телмісартану. Перед переходом на прийом комбінації з фіксованою дозою слід індивідуально визначити дозу кожного з компонентів. За клінічними показаннями можлива безпосередня заміна монотерапії на терапію фіксованою комбінацією.

Телпрес Плюс можна призначати пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при застосуванні окремо телмісартану або гідрохлоротіазиду, або пацієнтам, які раніше досягли покращання стану при застосуванні окремо телмісартану і гідрохлоротіазиду.

Телпрес Плюс 40 мг/12,5 мг можна призначати один раз на добу пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при застосуванні таблеток Телпрес 40 мг.

Телпрес Плюс 80 мг/12,5 мг можна призначати один раз на добу пацієнтам, у яких артеріальний тиск недостатньо піддається контролю при застосуванні таблеток Телпрес 80 мг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

Рекомендується проводити моніторинг функції нирок.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Для пацієнтів зі слабкими та помірними порушеннями функцій печінки добова доза препарату Телпрес Плюс не повинна перевищувати дозу 40 мг/12,5 мг.

Телпрес Плюс не призначають пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки. Слід з обережністю призначати тіазиди пацієнтам з порушеннями функції печінки.

Пацієнти літнього віку

Немає потреби у корекції дози для пацієнтів літнього віку.

Спосіб застосування

Таблетки Телпрес Плюс приймають 1 раз на добу перорально з рідиною незалежно від прийому їжі.

Заходи безпеки перед застосуванням лікарського засобу

Телпрес Плюс слід зберігати в герметичній блистерній упаковці, оскільки таблетки дуже гігроскопічні. Таблетки слід виймати з блистера безпосередньо перед застосуванням.

Діти

Не були встановлені безпека та ефективність застосування препарату Телпрес Плюс дітям (віком до 18 років), тому препарат не слід застосовувати даній категорії пацієнтів.

Передозування

Інформація щодо передозування телмісартану у людей обмежена. Рівень виведення гідрохлоротіазиду шляхом гемодіалізу не встановлений.

Симптоми

При передозуванні телмісартану найбільш вираженими проявами були артеріальна гіпотензія та тахікардія; також повідомляється про брадикардію, запаморочення, блювання, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові та гостру ниркову недостатність. З передозуванням гідрохлоротіазиду пов'язують зниження концентрації електролітів (гіпокаліємію, гіпохлоремію) та гіповолемію внаслідок надмірного діурезу. Найпоширенішими симптомами передозування є нудота та сонливість. Гіпокаліємія може призвести до м'язового спазму та/або до загострення серцевої аритмії у разі одночасного застосування глікозидів групи дигіталісу або певних антиаритмічних препаратів.

Лікування

Телмісартан не видаляється шляхом гемодіалізу. Хворі повинні перебувати під пильним контролем і отримувати симптоматичну та підтримувальну терапію. Терапія залежить від часу, який минув після прийому препарату, та тяжкості симптомів. Рекомендовані заходи включають стимулювання блювання та/або промивання шлунка. При лікуванні передозування можна застосовувати активоване вугілля. Необхідно контролювати рівень електролітів та креатиніну в сироватці. При виникненні артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти на спину та надати допомогу, спрямовану на швидке поповнення об'єму рідини та солі в організмі.

Побічні реакції

Найчастіше повідомлялося про такий побічний ефект, як запаморочення. В поодиноких випадках (менше ніж 1 випадок на 1000 пацієнтів) можливий серйозний ангіоневротичний набряк.

Комбінація з фіксованою дозою

Залежність побічних ефектів від доз не була встановлена, і ці ефекти не були пов'язані зі статтю, віком або расовою приналежністю.

Побічні ефекти, про які повідомлялося в ході усіх клінічних досліджень і які частіше ($p \leq 0,05$) траплялися при застосуванні комбінації телмісартану з гідрохлоротіазидом, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче відповідно до класів систем органів. Побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні кожного компонента окремо, але які не проявилися під час клінічних досліджень, можуть з'явитися під час лікування препаратом Телпрес Плюс.

Побічні реакції подано із зазначенням частоти виникнення за такими умовними категоріями: дуже часто (1/10); часто (1/100 до $< 1/10$); нечасто (1/1000 до $< 1/100$); рідко (1/10 000 до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10\ 000$); частота невідома (не можна встановити з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

Інфекції та інвазії: рідко – бронхіт, фарингіт, синусит.

З боку імунної системи: рідко – загострення або активація системного червоного вовчака.

З боку метаболізму: нечасто – гіпокаліємія; рідко – гіперурикемія, гіпонатріємія.

З боку психіки: нечасто – тривога; рідко – депресія.

З боку нервової системи: часто – запаморочення; нечасто – синкопе, парестезія; рідко – безсоння, порушення сну.

З боку органів зору: рідко – порушення зору, нечіткість зору.

З боку органів слуху: нечасто – вертиго.

З боку серцево-судинної системи: нечасто – тахікардія, аритмія, артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

З боку дихальної системи: нечасто – диспное; рідко – респіраторний дистрес-синдром (що включає пневмоніт та набряк легень).

З боку травного тракту: нечасто – діарея, сухість у роті, метеоризм; рідко – абдомінальний біль, запор, диспепсія, блювання, гастрит.

З боку гепатобіліарної системи: рідко – порушення функції печінки/захворювання печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – ангіоневротичний набряк (також з летальними наслідками), еритема, свербіж, висипання, гіпергідроз, кропив'янка.

З боку кістково-м'язової системи: нечасто – біль у спині, м'язові спазми, міалгія; рідко – артралгія, судоми м'язів, біль у ногах.

З боку репродуктивної системи: нечасто – еректильна дисфункція.

Загальні порушення: нечасто – біль у грудях; рідко – симптоми, подібні до грипу, біль.

Лабораторні показники: нечасто – підвищений рівень сечової кислоти; рідко – підвищений рівень креатиніну, підвищений рівень креатинфосфокінази крові, підвищений рівень печінкових ферментів.

Додаткова інформація щодо окремих компонентів

Побічні ефекти, про які раніше повідомлялось у зв'язку із застосуванням одного з компонентів, можуть проявлятися при застосуванні комбінації телмісартан/гідрохлоротіазид, навіть якщо вони не спостерігались у ході клінічних досліджень цієї комбінації.

Телмісартан

Побічні ефекти з однаковою частотою спостерігались як при застосуванні телмісартану, так і при застосуванні плацебо.

Загальна кількість побічних ефектів при застосуванні телмісартану (41,4 %) була, як правило, порівнянна з такою у групі плацебо (43,9 %) під час плацебо-контрольованих випробувань. Наведені нижче побічні реакції були зібрані у ході досліджень серед пацієнтів, яких лікували телмісартаном від артеріальної гіпертензії, та серед пацієнтів віком від 50 років з високим ризиком порушень з боку серцево-судинної системи.

Інфекції та інвазії: нечасто – інфекції верхніх відділів дихальних шляхів, інфекції сечового тракту, включаючи цистит; рідко – сепсис, у т. ч. з летальним наслідком.

З боку системи крові: нечасто – анемія; рідко – еозинофілія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: рідко – гіперчутливість, анафілактичні реакції.

З боку метаболізму: нечасто – гіперкаліємія; рідко – гіпоглікемія (у хворих на діабет).

З боку серця: нечасто – брадикардія.

З боку травного тракту: рідко – дискомфорт у шлунку.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідко – екзема, медикаментозний дерматит, токсичний епідермальний висип.

З боку кістково-м'язової системи: рідко – артроз, біль у сухожиллях.

З боку сечовидільної системи: нечасто – ниркова недостатність (включаючи гостру ниркову недостатність).

Загальні порушення: нечасто – астенія.

Лабораторні показники: рідко – зниження гемоглобіну.

Гідрохлоротіазид

Гідрохлоротіазид може спричинити або посилити гіповолемію, яка може призвести до електролітного дисбалансу.

Побічні ефекти, які спостерігалися при застосуванні гідрохлоротіазиду окремо, наводяться нижче.

Інфекції та інвазії: частота невідома – сіаладеніт.

З боку системи крові: частота невідома – апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні реакції, гіперчутливість.

З боку ендокринної системи: частота невідома – неадекватний контроль діабету.

З боку метаболізму: частота невідома – анорексія, зниження апетиту, електролітний дисбаланс, гіперхолестеринемія, гіперглікемія, гіповолемія.

З боку психіки: частота невідома – неспокій.

З боку нервової системи: частота невідома – легке запаморочення.

З боку органів зору: частота невідома – ксантопсія.

З боку судин: частота невідома – некротичний васкуліт.

З боку травного тракту: частота невідома – панкреатит, дискомфорт у шлунку.

З боку гепатобіліарної системи: частота невідома – жовтяниця (гепатоцелюлярна або холестатична).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: частота невідома – синдром, подібний до червоного вовчака, реакції фоточутливості, шкірний васкуліт, токсичний епідермальний некроліз. Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (у тому числі кісти і поліпи): невідомо – немеланомний рак шкіри (БКК та ПКК) внаслідок дії гідрохлоротіазиду.

З боку кістково-м'язової системи: частота невідома – слабкість.

З боку сечовидільної системи: частота невідома – інтерстиціальний нефрит, порушення функції нирок, глюкозурія.

Загальні порушення: частота невідома – пропасниця.

Лабораторні показники: частота невідома – підвищений рівень тригліцеридів.

Опис окремих побічних реакцій

Порушення функції печінки/ захворювання печінки

Більшість випадків порушень функції печінки/ захворювань печінки спостерігались у пацієнтів японської національності. Пацієнти японської національності більш схильні до цих побічних реакцій.

Сепсис

У ході дослідження PRoFESS серед пацієнтів, які приймали телмісартан, спостерігався вищий рівень випадків сепсису, ніж серед тих, хто отримував плацебо. Це явище може бути як випадковим, так і пов'язаним з механізмом, суть якого наразі невідома.

Опис окремих побічних реакцій: немеланомний рак шкіри для діючої речовини гідрохлоротіазид: на основі наявних даних епідеміологічних досліджень спостерігається сукупний дозозалежний зв'язок між гідрохлоротіазидом та виникненням немеланомного раку шкіри (див. також розділи «Фармакодинаміка» і «Особливості застосування»).

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

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

Упаковка

По 14 таблеток у блістері; по 2 блістера у картонній пачці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ЛАБОРАТОРІОС ЛІКОНСА, С.А.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Авда. Міралкампо, 7, Пол. Інд. Міралкампо, Азукека де Енарес, Гвадалахара, 19200, Іспанія

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).