

Состав

действующие вещества: телмисартана и гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит телмизартана 40 мг и гидрохлоротиазида;

вспомогательные вещества для дозирования 40 мг / 12,5 мг манит (Е 421), повидон, кросповидон, меглюмин, натрия гидроксид, лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, натрия крахмала (тип А), магния стеарат, железа оксид желтый (Е 172).

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

для дозирования 40 мг / 12,5 мг: круглые двояковыпуклые двухслойные таблетки без оболочки, с слоем от светло-желтого до желтого цвета с одной стороны и от белого до почти белого цвета с возможными включениями розового цвета с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Антагонисты ангиотензина II и диуретики.

Код АТХ C09D A07.

Фармакодинамика

Телпрес Плюс является комбинацией антагониста рецепторов ангиотензина II (тельмизартана) и тиазидного диуретика (гидрохлоротиазида). Комбинация этих ингредиентов оказывает дополнительный антигипертензивный эффект, снижая артериальное давление больше, чем каждый ее компонент в отдельности.

Телпрес Плюс при применении в терапевтических дозах 1 раз в сутки эффективно и медленно снижает артериальное давление.

Тельмизартан для перорального применения является эффективным специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (тип AT1).

Тельмизартан с очень высоким сродством замещает ангиотензин II в местах его связывания на рецепторах субтипа AT1, которые отвечают за известную активность ангиотензина II. Тельмизартан не имеет никакого частичного агонистического влияния на AT1-рецептор и селективно связывает AT1-

рецептор. Связывания является долговременным. Тельмизартан не проявляет родства с другими рецепторами, включая АТ₂ и другие, менее описаны АТ-рецепторы. Функциональная роль этих рецепторов не известна, так же, как и эффект возможной чрезмерной стимуляции ангиотензина II, уровень которого повышается под влиянием тельмизартана. Тельмизартан снижает уровень альдостерона в плазме крови. Тельмизартан не угнетает ренин в плазме крови человека, не блокирует ионные каналы. Тельмизартан не угнетает АПФ (АПФ) (кининаза II), также разрушает брадикинин. Таким образом, не следует ожидать усиления побочных реакций, связанных с брадикинином.

У человека тельмизартан в дозе 80 мг почти полностью подавляет повышение артериального давления, вызываемого ангиотензина II. Блокирующий эффект сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов.

После первой дозы тельмизартана антигипертензивная активность постепенно проявляется в течение 3 часов. Максимальное снижение артериального давления проявляется через 4-8 недель от начала лечения и сохраняется при длительной терапии. Антигипертензивный эффект содержится постоянно в течение 24 часов после применения, в том числе в течение последних 4 часа перед следующим приемом, установлено во время амбулаторного мониторинга артериального давления. Это подтверждается через соотношение концентрации тельмизартана перед приемом следующей дозы до C_{max}, которое составляет 80% после приема 40 и 80 мг тельмизартана в клинических исследованиях. Отмечено дозозависимый эффект в отношении систолического артериального давления, однако данные по диастолического давления противоречивы.

У больных артериальной гипертензией тельмизартан снижает как систолическое, так и диастолическое давление без влияния на частоту пульса. Вклад диуретического и натрийуретического действия препарата до его гипотензивного активности до сих пор не определен. Антигипертензивная эффективность тельмизартана соответствует эффективности препаратов-представителей других классов антигипертензивных лекарственных средств (продемонстрировано в ходе исследований, в которых сравнивали телмисартана с амлодипином, атенололом, эналаприлом, гидрохлоротиазидом и лизиноприлом).

При внезапном прекращении лечения тельмизартаном артериальное давление постепенно возвращается к параметрам, которые были до лечения, в течение нескольких дней без вероятности синдрома отмены.

По данным клинических исследований, случаи сухого кашля наблюдались значительно реже при лечении телмисартаном, чем при лечении ингибиторами АПФ.

Влияние тельмизартана на смертность и сердечно-сосудистые заболевания неизвестен.

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Механизм действия антигипертензивного эффекта тиазидных диуретиков до сих пор до конца не изучен. Тиазиды влияют на ренальный тубулярный механизм электролитного реабсорбции, тем самым непосредственно повышая выведение натрия и хлора в примерно эквивалентном количестве. Вследствие диуретического влияния гидрохлоротиазид снижает объем плазмы крови, повышает активность ренина в плазме, повышает секрецию альдостерона с последовательным ростом показателей калия в моче и потерей бикарбоната и снижением уровня калия в сыворотке крови. Возможно, из-за блокады ренин-ангиотензин-одновременное применение тельмизартана способствует обратной потере калия, связанной с гидрохлоротиазидом. При применении гидрохлоротиазида начало диуреза проявляется через 2 часа, максимальный эффект достигается через 4 часа, в то время как действие длится примерно 6-12 часов.

Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлоротиазидом уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Влияние фиксированной комбинации телмисартан / гидрохлоротиазид на смертность и сердечно-сосудистые заболевания неизвестен.

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдается кумулятивный дозозависимый связь между гидрохлоротиазидом и немеланомного раком кожи. Одно исследование охватывало пациентов с 71533 случаями базальноклеточный карциномы (БКК) и 8629 случаями плоскоклеточной карциномы (ПКК), с 1430883 и 172462 пациентов группы контроля соответственно. Высокий уровень применения гидрохлоротиазида (совокупно $\geq 50\,000$ мг) был связан с скорректированным коэффициентом риска (КР) 1,29 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-1,35) для БКК и 3,98 (95 % ДИ: 3,68-4,31) - для ПКК. Четкая взаимосвязь между совокупной дозой и результатами наблюдался как для БКК, так и для ПКК. Другое исследование показало возможную взаимосвязь между риском рака губы (ПКК) и действием гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы (ПКК) обнаружены на 63067 контрольного населения. Было продемонстрировано четкую взаимосвязь с совокупной дозой для каждого пациента с скорректированным КР 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), КР 3,9 (3,0-4,9) - для высокой общей дозы (не менее 25 000 мг) и КР 7,7 (5,7-10,5) - для самой общей дозы (не менее 100 000 мг) (см. раздел «Особенности применения»).

Фармакокинетика

Совместное применение гидрохлоротиазида и тельмизартана не влияет на фармакокинетику каждого из них у здоровых добровольцев.

Всасывания

Тельмизартан

После приема внутрь максимальная концентрация тельмизартана (C_{max}) достигается через 0,5-1,5 часа. Биодоступность тельмизартана 40 мг и 160 мг составляет 42% и 58% соответственно. Еда незначительно снижает эффективность тельмизартана, снижение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для тельмизартана колеблется примерно от 6% (доза 40 мг) до 19% (доза 160 мг). Через 3:00 после применения концентрация в плазме одинакова и не зависит от того, как принимается тельмизартан - натощак или с пищей. Считают, что небольшое снижение AUC не вызывает снижения терапевтической эффективности. Фармакокинетика тельмизартана, предназначенного для перорального применения, является нелинейной при увеличении дозы от 20 до 160 мг с повышением концентрации в плазме крови (C_{max} и AUC), что превышает пропорциональное. Тельмизартан не накапливается в плазме крови в значительной степени в случае повторных назначений.

Гидрохлоротиазид

После перорального применения препарата Телпрес Плюс максимальная концентрация гидрохлоротиазида достигается через 1-3 часа. Учитывая кумулятивную почечную экскрецию гидрохлоротиазида, биодоступность составляла около 60%.

Распределение

Тельмизартан

Тельмизартан сильно связывается с белками плазмы крови ($> 99,5\%$), главным образом с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином. Объем распределения тельмизартана составляет примерно 500 л, что указывает на дополнительное связывание с тканями.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы крови на 68%, видимый объем распределения составляет 0,83-1,14 л / кг.

Вывод

Тельмизартан

После перорального применения ¹⁴C-меченого тельмизартана большая часть дозы (> 97%) выводится с калом путем билиарной экскреции. Только незначительное количество было обнаружено в моче. Тельмизартан метаболизируется путем конъюгации к формированию фармакологически неактивного ацилглюкуронида. Глюкуронид исходного соединения - единственный метаболит, который был идентифицирован у человека. После применения одной дозы ¹⁴C-меченого тельмизартана глюкуронид демонстрирует примерно 11% измеренной радиоактивности в плазме. Изоформы цитохрома P450 не привлекаются к метаболизму тельмизартана. Общий клиренс тельмизартана из плазмы после перорального применения составляет > 1500 мл / мин. Общий период полувыведения составлял > 20 часов.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид не метаболизируется в человека и выделяется почти полностью в неизмененном виде с мочой. Примерно 60% пероральной дозы выводится в неизмененном виде в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет примерно 250-300 мл / мин. Терминальный период полувыведения составляет 10-15 часов.

Особые категории больных

Пол

Концентрация тельмизартана в плазме крови у женщин, в основном, в 2-3 раза выше, чем у мужчин. Однако в клинических исследованиях не обнаружили значительного усиления влияния на артериальное давление или увеличение количества случаев ортостатической гипотензии у женщин. Нет нужды корректировать дозы. У женщин наблюдается тенденция к большей, чем у мужчин, концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови, не имеет клинической значимости.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика тельмизартана не отличается у пациентов пожилого возраста и пациентов в возрасте до 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечная экскреция существенно не влияет на клиренс тельмизартана. Учитывая некоторый опыт применения тельмизартана пациентам с нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30-60 мл / мин, при среднем

значении - примерно 50 мл / мин), нет необходимости корректировать дозы для таких пациентов. Тельмизартан не выводится во время гемодиализа. У пациентов с почечной недостаточностью снижается скорость элиминации гидрохлоротиазида. В типичных исследованиях у пациентов со средним клиренсом креатинина 90 мл / мин увеличивался период полувыведения гидрохлоротиазида. У пациентов с нефункционирующими почками период полувыведения составляет 34 ч.

Пациенты с нарушениями функции печени

Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями печени обнаружили рост абсолютной биодоступности до 100%. Однако период полувыведения у пациентов с нарушением функции почек не меняется.

Показания

Артериальная гипертензия. Как комбинацию с фиксированной дозой препарата Телпрес Плюс применяют в случае, если прием тельмизартана в качестве монотерапии не обеспечивает должного контроля артериального давления.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.
- Гиперчувствительность к другим веществам, которые являются производными сульфонида (поскольку гидрохлоротиазид является производным сульфонида).
- Беременность или планирование беременности (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Холестатические и билиарные обструктивные нарушения.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Анурия, тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл / мин).
- Рефрактерная гипокалиемия / гипонатриемия, гиперкальциемия.
- Кормление грудью.
- Симптомная гиперурикемия (подагра).
- Детский возраст (до 18 лет).
- Одновременное применение тельмизартана и алискиренемисных продуктов противопоказано больным сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакодинамика»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Исследование взаимодействия проводились только с участием взрослых.

Литий

При одновременном применении лития с ингибиторами АПФ зарегистрировано обратимое повышение концентрации лития в сыворотке крови и повышение его токсичности. О таких редких случаях взаимодействия также сообщалось при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II (включая телмисартана / гидрохлоротиазид). Одновременное применение лития и препарата Телпрес Плюс не рекомендуется. Если доказана эффективность такой комбинации, рекомендованный тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

Лекарственные средства, ассоциированные с потерей калия и гипокалиемией (например другие диуретики, выводящие калий, слабительные средства, кортикостероиды, адренокортикотропный гормон (АКТГ), амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натрия, салициловая кислота и производные).

При применении этих лекарственных средств вместе с комбинацией телмисартана / гидрохлоротиазид рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме крови. Указанные лекарственные средства могут усиливать влияние гидрохлоротиазида на уровень калия в плазме крови.

Лекарственные средства, которые могут повышать уровень натрия и вызывать гиперкалиемию (например лекарственные средства, подавляющие ренин-ангиотензиновую систему, калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, заменители соли, содержащие калий, циклоспорин или другие лекарственные средства, такие как гепарин натрия).

При применении этих лекарственных средств вместе с комбинацией телмисартана / гидрохлоротиазид рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови. Учитывая опыт применения других лекарственных средств, угнетающих ренин-ангиотензиновую систему, одновременное применение указанных лекарственных средств может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови и поэтому не рекомендуется.

Лекарственные средства, вызывающие нарушение уровня калия в сыворотке

Рекомендуется мониторинг уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ при применении препарата Телпрес Плюс с лекарственными средствами, которые вызывают нарушение уровня калия в сыворотке крови (например с гликозидами наперстянки, антиаритмическими препаратами), и лекарственными средствами,

которые стимулируют пароксизмальную тахикардию по типу torsades de pointes (включая некоторые антиаритмические препараты), гипокалиемии, что является провоцирующим фактором torsades de pointes:

- Антиаритмические лекарственные средства Ia класса (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид).
- Антиаритмические лекарственные средства III класса (например амиодарон, соталол, дофетелид, ибутилид).
- Некоторые антипсихотические средства (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол).
- Другие (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин iv).

Гликозиды наперстянки

Гипокалиемия или гипомагниемия, вызванные тиазидами, способствуют возникновению сердечной аритмии, вызванной наперстянки.

Дигоксин

При одновременном применении тельмизартана с дигоксином отмечали повышение средних значений пиковой (49%) и минимальной (20%) концентрации дигоксина в плазме крови. В начале терапии, во время корректировки дозы и при отмене терапии телмисартаном необходимо контролировать уровень дигоксина, чтобы поддерживать уровень в терапевтических пределах.

Другие антигипертензивные препараты

Тельмизартан может повышать гипотензивный эффект других антигипертензивных средств

Сообщалось, что двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС) с помощью комбинации ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном связана с более высокой частотой таких побочных эффектов, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение почечной функции (в том числе острой почечной недостаточности) по сравнению с применением одного РААС-действующего агента (см. разделы «Особенности применения», «Противопоказания» и «Фармакодинамика»).

Противодиабетические лекарственные средства (пероральные препараты и инсулин)

Может возникнуть необходимость в коррекции дозы противодиабетических средств.

Метформин

Метформин следует применять с осторожностью из-за риска возникновения лактотацидозу, вызванного возможной функциональной почечной недостаточностью, при одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

Колестираминовая и холестилолова смолы

Абсорбция гидрохлоротиазида нарушается в присутствии анионообменных смол.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП (в частности ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2, неселективные НПВП) могут уменьшить диуретическое, натрийуретическое и гипотензивное действие тиазидных диуретиков и антигипертензивный эффект антагонистов рецепторов ангиотензина II. У некоторых пациентов с нарушением функции почек (у пациентов с обезвоживанием или пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек) одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и агентов, которые подавляют ЦОГ, может вызвать ухудшение функции почек, включая острую почечную недостаточность, которая обычно является обратимой. Поэтому комбинацию следует применять с осторожностью, особенно пациентам пожилого возраста. После начала терапии комбинацией лекарственных средств и периодически спустя пациентам необходимо обеспечить адекватную гидратацию и проводить тщательный контроль функции почек.

В ходе одного из исследований одновременное применение тельмизартана и рамиприла привело к увеличению в 2,5 раза AUC₀₋₂₄ и C_{max} рамиприла и рамиприлата. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной.

Вазопрессорные амины (например норадреналин)

Действие вазопрессорных аминов может быть снижена.

Недеполяризующие миорелаксанты скелетных мышц (например тубокурарин)

Действие недеполяризующих миорелаксантов скелетных мышц может быть усилено гидрохлоротиазидом.

Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (например пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол)

Может возникнуть необходимость в коррекции дозы лекарственных средств, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повысить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазиду может увеличить частоту возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Соли кальция

Тиазидные диуретики могут повысить уровень кальция в сыворотке крови вследствие снижения экскреции. При необходимости назначения добавок кальция следует проводить мониторинг уровня кальция в сыворотке крови и соответственно корректировать дозу.

β-блокаторы и диазоксид

Гипергликемическое действие β-блокаторов и диазоксида может быть усилена тиазидами.

Антихолинергические лекарственные средства (например атропин, бипериден) могут увеличить биодоступность тиазидных диуретиков путем снижения гастроинтестинальной моторики и степени опорожнения желудка.

Амантадин

Тиазиды увеличивают риск побочного действия, амантадина.

Цитотоксические лекарственные средства (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазиды могут уменьшать почечную экскрецию цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивный эффект.

На основе фармакологических свойств ожидается, что баклофен и амифостин могут усиливать гипотензивное действие всех антигипертензивных лекарственных средств, включая телмисартана.

Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться применением алкоголя, барбитуратов, наркотических средств или антидепрессантов.

Салицилаты

При применении высоких доз салицилатов гидрохлоротиазид может усиливать их токсическое воздействие на центральную нервную систему.

Метилдопа

Сообщалось об отдельных случаях гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Циклоспорин

При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастет риск осложнений вроде подагры.

Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов

Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. Раздел «Особенности применения»).

Карбамазепин

Учитывая риск симптомной гипонатриемии необходимо осуществлять клинический и биологический мониторинг.

Йодсодержащие контрастные средства

В случае индуцированной диуретиками дегидратации повышается риск развития острой почечной недостаточности, преимущественно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных средств. Пациенты нуждаются в регидратации до введения йодсодержащих препаратов.

Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, АКТГ и стимулирующие слабительные средства

Гидрохлоротиазид усиливает нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемии.

Особенности применения

Беременность

Не следует начинать терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II во время беременности. Пока не будет считаться целесообразной терапия антагонистами рецепторов ангиотензина II, пациенток, планирующих беременность, следует перевести на прием альтернативных антигипертензивных препаратов, которые имеют установленный профиль безопасности по применению во время беременности. При установлении беременности прием

антагонистов рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

Нарушение функции печени

Телпрес Плюс нельзя назначать больным с холестазом, обструктивными заболеваниями желчных протоков и печеночной недостаточностью тяжелой степени, поскольку телмисартана выводится, главным образом, с желчью. У таких больных можно ожидать уменьшения печеночного клиренса телмизартана. Кроме того, Телпрес Плюс следует с осторожностью назначать больным с нарушениями функции печени или прогрессирующей болезнью печени, поскольку даже незначительные изменения водно-электролитного баланса могут вызвать печеночную кому. Клинического опыта применения препарата Телпрес Плюс больными с печеночной недостаточностью нет.

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности, если больные с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом почечной артерии единственной почки принимают лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Почечная недостаточность и трансплантация почки

Телпрес Плюс не следует применять больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл / мин). Нет опыта применения препарата Телпрес Плюс больным, которые недавно имели трансплантацию почки. Поскольку опыт применения препарата Телпрес Плюс больным с нарушениями функции почек легкой и средней степени небольшой, то рекомендуется проводить периодический контроль уровня калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. У больных с нарушениями функции почек может возникнуть азотемия, связанная с тиазидными диуретиками.

Снижение ОЦК

У пациентов с дефицитом натрия и / или объема циркулирующей крови в организме через мощную терапию диуретиками, ограничение соли в диете, диарею или рвоту может возникнуть симптоматическая гипотензия, особенно после первой дозы. Поэтому перед назначением препарата Телпрес Плюс следует провести коррекцию вышеупомянутых состояний.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Существуют доказательства, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижает почечную функцию (в том числе к острой почечной недостаточности).

Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется.

Если двойная блокада считается абсолютно необходимым, ее проводят только под наблюдением специалиста и при условии постоянного тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует назначать одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Другие состояния, сопровождающиеся стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

У пациентов, тонус сосудов и функция почек которых зависят, главным образом, от активности ренин-ангиотензин-(например, пациенты с тяжелой формой застойной сердечной недостаточности или заболеваниями почек, в т. ч. со стенозом почечных артерий), лечение препаратами, влияющих на эту систему, может вызвать острую артериальную гипотонию, гиперазотемию, олигурию, изредка - острую почечную недостаточность.

Первичный альдостеронизм

Пациенты с первичным альдостеронизмом обычно не реагируют на антигипертензивные препараты, действие которых предусматривает подавление ренин-ангиотензиновой системы, поэтому применение препарата Телпрес Плюс таким больным не рекомендуется.

Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, необходима особая осторожность при лечении пациентов, страдающих стенозом аорты и митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Метаболические и эндокринные эффекты

Лечение тиазидами может уменьшить толерантность к глюкозе. Для больных сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или пероральных противодиабетических препаратов. Во время тиазидов терапии

может проявиться латентный сахарный диабет. С лечением тиазидными диуретиками связывают повышение уровня холестерина и триглицеридов. Однако доза 12,5 мг, содержащейся в препарате Телпрес Плюс, не имеет такого влияния или это влияние только минимальный. У некоторых больных, получающих тиазидные препараты, может развиваться гиперурикемия или явная подагра.

Электролитный дисбаланс

У любого больного, лечится диуретиками, через определенные промежутки времени следует определять уровень сывороточных электролитов.

Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут вызвать жидкостный или электролитный дисбаланс (в частности гипокалиемии, гипонатриемии и гипохлоремический алкалоз). Признаками жидкостного электролитного дисбаланса является сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство, боль в мышцах или судороги, мышечная утомляемость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и такие гастроинтестинальные нарушения, как тошнота и рвота.

Гипокалиемия

Несмотря на то, что в результате применения тиазидных диуретиков может развиваться гипокалиемия, сопутствующая терапия тельмизартаном может снизить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Риск гипокалиемии выше у больных циррозом печени, у пациентов со значительным диурезом, у пациентов, у которых пероральный прием электролитов не соответствует их потребностям, и у пациентов, получающих терапию кортикостероидами или АКТГ.

Гиперкалиемия

Через антагонизм рецепторов ангиотензина II (AT1), ассоциированный с тельмизартаном - компонентом препарата Телпрес Плюс, может возникнуть гиперкалиемия. Клинически значимая гиперкалиемия вследствие приема препарата Телпрес Плюс не была подтверждена документально. Факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность и / или сердечную недостаточность и сахарный диабет. Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или заменители соли, содержащие калий, следует с осторожностью назначать одновременно с комбинацией телмисартана / гидрохлоротиазид.

Гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз

Нет доказательств, что Телпрес Плюс снижает или предотвращает гипонатриемию, вызванную диуретиками. Дефицит хлора, в основном, является слабым и обычно не требует лечения.

Гиперкальциемия

Тиазиды могут снизить выделение кальция с мочой и вызвать периодическое и незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови при отсутствии нарушений обмена кальция. Значительная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Следует прекратить прием тиазидов перед проведением анализов функции паращитовидных желез.

Гипомагниемия

Тиазиды вызывают повышение выделения магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

Этнические различия

Как и все другие антагонисты рецепторов ангиотензина II, телмисартан явно менее эффективным для снижения артериального давления у больных негроидной расы, чем у представителей других рас. Возможно, это объясняется большим распространением состояний с пониженным уровнем ренина у пациентов негроидной расы, страдающих артериальной гипертензией.

Другие состояния

Как и при применении любых других антигипертензивных средств, чрезмерное снижение артериального давления у больных с ишемической кардиопатией или ишемической сердечно-сосудистой болезнью может привести к инфаркту миокарда или инсульт.

Общие расстройства

Реакции гиперчувствительности к гидрохлоротиазида более вероятны у больных с аллергией или бронхиальной астмой в анамнезе.

Известно, что применение тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид, может привести к обострению системной красной волчанки.

При применении тиазидных диуретиков наблюдались случаи реакций фоточувствительности. Если фотосенсибилизация возникает во время лечения рекомендуется прекратить применение препарата. Если считается необходимым повторное применение диуретиков, рекомендуется защищать открытые участки тела от воздействия солнца или искусственного ультрафиолетового излучения.

Острая миопия и вторичная глаукома

Лекарственные средства, содержащие сульфаниламид или его производные, могут вызвать идиосинкразию, которая приводит к транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Гидрохлоротиазид является производным сульфаниламидов, однако до сих пор сообщалось только об отдельных случаях возникновения острой закрытоугольной глаукомы на фоне применения гидрохлоротиазида. К симптомам этого заболевания относятся острое снижение остроты зрения или боль в глазах. Как правило, эти симптомы развиваются через несколько часов или несколько недель после начала терапии этим препаратом. Если оставить острую закрытоугольную глаукомой без лечения, это может привести к необратимой потере зрения у пациента. При обнаружении такого симптома прежде всего следует как можно скорее отменить терапию этим препаратом. Если после этого внутриглазное давление остается неконтролируемым, можно рассмотреть целесообразность медикаментозного или хирургического лечения. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать наличие в анамнезе аллергии на сульфаниламид или пенициллин.

Немеланомного рак кожи

Повышенный риск немеланомного рака кожи (ББК и ПКК) с увеличением кумулятивной дозы гидрохлоротиазида наблюдался в двух эпидемиологических исследованиях. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида может выступать возможным механизмом развития данных патологий. Пациентов, принимающих гидрохлоротиазид отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами, следует сообщить о риске возникновения немеланомного рака кожи и рекомендовать регулярно проверять кожу на наличие новых образований или изменений уже имеющихся образований и немедленно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи.

Подозрительные поражения кожи следует немедленно обследовать, включая гистологическое исследование биопсийного материала. Пациентам следует порекомендовать ограничить влияние солнечных и ультрафиолетовых лучей, пользоваться надлежащей защитой во время пребывания под действием солнечных или УФ-лучей, чтобы минимизировать риск рака кожи. Кроме того, следует с осторожностью назначать препараты, содержащие гидрохлоротиазид, пациентам с раком кожи в анамнезе (см. Также раздел «Побочные реакции»).

Препарат может влиять на результаты лабораторных анализов:

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;

- лечение следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследование влияния тельмизартана на способность управлять автомобилем и механизмами не проводились. Однако при управлении автомобилем и механизмами необходимо учитывать, что при антигипертензивной терапии может возникать головокружение или сонливость.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения лекарственным средством подтверждается беременность, его применение необходимо прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»).

Нет данных по применению препарата Телпрес Плюс беременным.

Эпидемиологические данные о риске тератогенности после применения ингибиторов при I триместра беременности окончательные; некоторое увеличение риска нельзя исключать. Пациентов, которые планируют беременность, следует перевести на прием альтернативных антигипертензивных препаратов, которые имеют установленный профиль безопасности по применению во время беременности. При установлении беременности прием антагонистов рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию.

Лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II во время II и III триместра беременности вызывает фетотоксичность у людей (ослабление почек, олигогидрамнион, задержка окостенения черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). В случае применения антагонистов рецепторов ангиотензина II с III триместра беременности рекомендуется проводить ультразвуковую проверку функции почек и состояния черепа плода. За младенцами, матери которых принимали антагонисты рецепторов ангиотензина II, следует установить тщательное наблюдение по артериальной гипотензии (см. Разделы «Противопоказания» и

«Особенности применения»). Опыт применения гидрохлоротиазида при беременности, особенно в I триместра, ограничен.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, применение препарата во время II и III триместров может нарушить перфузию плод-плацента и привести к таким внутриутробным и неонатальным эффектам, как желтуха, нарушение электролитного баланса у плода и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не следует применять при отеках, артериальной гипертензии, обусловленных беременностью, или при позднем токсикозе из-за риска уменьшения объема плазмы и плацентарной гипоперфузии без положительного эффекта на течение заболевания.

Гидрохлоротиазид не следует применять при значительной артериальной гипертензии беременным, за исключением редких случаев, когда невозможно применить другое лечение.

Кормление грудью

Поскольку отсутствует информация по применению препарата Телпрес Плюс во время кормления грудью, не рекомендуется принимать препарат в период кормления грудью. Следует отдать предпочтение альтернативной терапии препаратами с лучше изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей. Гидрохлоротиазид в незначительных количествах выделяется с грудным молоком. Тиазиды в высоких дозах, вызывая интенсивный диурез, могут подавлять образование грудного молока. В случае применения препарата Телпрес Плюс в период кормления грудью следует принимать самые низкие возможные дозы.

Фертильность

Не выявлено влияния тельмизартана и гидрохлоротиазида на фертильность мужчин и женщин.

Способ применения и дозы

Взрослые

Телпрес Плюс следует принимать пациентам, в которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении отдельно тельмизартана. Перед переходом на прием комбинации с фиксированной дозой следует индивидуально определить дозу каждого из компонентов. По клиническим показаниям возможна непосредственная замена монотерапии на терапию фиксированной

комбинацией.

Телпрес Плюс можно назначать пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении отдельно тельмизартана или гидрохлоротиазида, или пациентам, которые ранее достигли улучшения состояния при применении отдельно тельмизартана и гидрохлоротиазида.

Телпрес Плюс 40 мг / 12,5 мг можно назначать один раз в сутки пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении таблеток Телпрес 40 мг.

Телпрес Плюс 80 мг / 12,5 мг можно назначать один раз в сутки пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении таблеток Телпрес 80 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендуется проводить мониторинг функции почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

Для пациентов со слабыми и умеренными нарушениями функции печени суточная доза Телпрес Плюс не должна превышать дозу 40 мг / 12,5 мг.

Телпрес Плюс не назначают пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Следует с осторожностью назначать тиазиды пациентам с нарушениями функции печени.

Пациенты пожилого возраста

Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

Способ применения

Таблетки Телпрес Плюс принимают 1 раз в сутки на с жидкостью независимо от приема пищи.

Меры безопасности перед применением лекарственного средства

Телпрес Плюс следует хранить в герметичной блистерной упаковке, поскольку таблетки очень гигроскопичны. Таблетки вынимать из блистера непосредственно перед применением.

Дети

Не установлены безопасность и эффективность применения препарата Телпрес Плюс детям (в возрасте до 18 лет), поэтому не следует применять данной категории пациентов.

Передозировка

Информация о передозировке тельмизартана у людей ограничено. Уровень вывода гидрохлоротиазида путем гемодиализа не установлена.

Симптомы

При передозировке тельмизартана наиболее выраженными проявлениями были артериальная гипотензия и тахикардия также сообщается о брадикардии, головокружение, рвота, повышение уровня креатинина в сыворотке крови и острую почечную недостаточность. С передозировкой гидрохлоротиазида связывают снижение концентрации электролитов (гипокалиемии, гипохлоремия) и гиповолемию вследствие чрезмерного диуреза. Самыми распространенными симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к мышечному спазму и / или обострение сердечной аритмии при одновременном применении гликозидов группы наперстянки или определенных антиаритмических препаратов.

Лечение

Тельмизартан не удаляется путем гемодиализа. Больные должны находиться под пристальным контролем и получать симптоматическую и поддерживающую терапию. Терапия зависит от времени, прошедшего после приема препарата, и тяжести симптомов. Рекомендуемые мероприятия включают стимулирование рвота и / или промывание желудка. При лечении передозировки можно применять активированный уголь. Необходимо контролировать уровень электролитов и креатинина в сыворотке. При возникновении артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и оказать помощь, направленную на быстрое восполнение объема жидкости и соли в организме.

Побочные реакции

Чаще всего сообщалось о такой побочный эффект, как головокружение. В редких случаях (менее 1 случай на 1000 пациентов) возможен серьезный ангионевротический отек.

Комбинация с фиксированной дозой

Зависимость побочных эффектов от доз не установлена, и эти эффекты ни были связаны с полом, возрастом или расовой принадлежностью.

Побочные эффекты, о которых сообщалось в ходе всех клинических исследований и которые чаще ($p \leq 0,05$) случались при применении комбинации тельмизартана с гидрохлоротиазидом, чем при применении плацебо, приведены ниже в соответствии с классами систем органов. Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении каждого компонента по отдельности, но которые не проявились во время клинических исследований, могут появиться во время лечения Телпрес Плюс.

Побочные реакции подано с указанием частоты по таким условным категориям: очень часто (1/10) часто (1/100 до $<1/10$); нечасто (1/1000 до $<1/100$); редко (1/10 000 до $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$) частота неизвестна (нельзя установить по имеющимся данным).

В каждой группе побочные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Инфекции и инвазии: редко - бронхит, фарингит, синусит.

Со стороны иммунной системы: редко - обострение или активация системной красной волчанки.

Со стороны метаболизма: нечасто - гипокалиемия редко - гиперурикемия, гипонатриемия.

Со стороны психики: нечасто - тревога; редко - депрессия.

Со стороны нервной системы: часто - головокружение нечасто - обмороки, парестезии; редко - бессонница, нарушение сна.

Со стороны органа зрения: редко - нарушение зрения, нечеткость зрения.

Со стороны органов слуха: нечасто - вертиго.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - тахикардия, аритмия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - одышка; редко - респираторный дистресс-синдром (включающий пневмонит и отек легких).

Со стороны пищеварительного тракта: редко - диарея, сухость во рту, метеоризм редко - боль в животе, запор, диспепсия, рвота, гастрит.

Со стороны пищеварительной системы: редко - нарушение функции печени / заболевания печени.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко - ангионевротический отек (также с летальным исходом), эритема, зуд, сыпь, гипергидроз, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - боль в спине, мышечные спазмы, миалгия редко - артралгия, судороги мышц, боль в ногах.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - эректильная дисфункция.

Общие нарушения: нечасто - боль в груди; редко - симптомы, подобные гриппу, боль.

Лабораторные показатели: нечасто - повышенный уровень мочевой кислоты
редко - повышение уровня креатинина, повышенный уровень КФК крови, повышенный уровень печеночных ферментов.

Дополнительная информация по отдельным компонентам

Побочные эффекты, о которых ранее сообщалось в связи с применением одного из компонентов, могут проявляться при применении комбинации телмисартана / гидрохлоротиазид, даже если они не наблюдались в ходе клинических исследований этой комбинации.

Тельмизартан

Побочные эффекты с одинаковой частотой наблюдались как при применении тельмизартана, так и при применении плацебо.

Общее количество побочных эффектов при применении тельмизартана (41,4%) была, как правило, сравнима с таковой в группе плацебо (43,9%) во время плацебо-контролируемых испытаний. Приведенные ниже побочные реакции были собраны в ходе исследований среди пациентов, леченных телмисартаном артериальной гипертензии, и среди пациентов старше 50 лет с высоким риском нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Инфекции и инвазии: нечасто - инфекции верхних отделов дыхательных путей, инфекции мочевого тракта, включая цистит редко - сепсис, в т. ч. с летальным исходом.

Со стороны крови: редко - анемия редко - эозинофилия, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко - гиперчувствительность, анафилактические реакции.

Со стороны метаболизма: нечасто - гиперкалиемия; редко - гипогликемия (у больных диабетом).

Со стороны сердца: нечасто - брадикардия.

Со стороны пищеварительного тракта: редко - дискомфорт в желудке.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко - экзема, медикаментозный дерматит, токсический эпидермальный сыпь.

Со стороны костно-мышечной системы: редко - артроз, боль в сухожилиях.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность).

Общие нарушения: нечасто - астения.

Лабораторные показатели: редко - снижение гемоглобина.

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид может вызвать или усилить гиповолемию, которая может привести к электролитного дисбаланса.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении гидрохлоротиазида отдельно, приводятся ниже.

Инфекции и инвазии: частота неизвестна - сиаладенит.

Со стороны крови: частота неизвестна - апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение костного мозга, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактические реакции, гиперчувствительность.

Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна - неадекватный контроль диабета.

Со стороны метаболизма: частота неизвестна - анорексия, снижение аппетита, электролитный дисбаланс, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиповолемия.

Со стороны психики: частота неизвестна - беспокойство.

Со стороны нервной системы: частота неизвестна - легкое головокружение.

Со стороны органов зрения: частота неизвестна - ксантопсия.

Со стороны сосудов: частота неизвестна - некротический васкулит.

Со стороны пищеварительного тракта: частота неизвестна - панкреатит, дискомфорт в желудке.

Со стороны пищеварительной системы: частота неизвестна - желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая).

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: частота неизвестна - синдром, подобный красной волчанки, фотосенсибилизация, кожный васкулит, токсический эпидермальный некролиз. Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (в том числе кисты и полипы): неизвестно - немеланомного рак кожи (БКК и ПКК) в результате действия гидрохлортиазида.

Со стороны костно-мышечной системы: частота неизвестна - слабость.

Со стороны мочевыделительной системы: частота неизвестна - интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, глюкозурия.

Общие нарушения: частота неизвестна - лихорадка.

Лабораторные показатели: частота неизвестна - повышенный уровень триглицеридов.

Описание отдельных побочных реакций

Нарушение функции печени / заболевания печени

Большинство случаев нарушений функции печени / заболеваний печени наблюдались у пациентов японской национальности. Пациенты японской национальности более подвержены этим побочным реакциям.

Сепсис

В ходе исследования PROFESS среди пациентов, принимавших телмисартан, наблюдался высокий уровень случаев сепсиса, чем среди тех, кто получал плацебо. Это явление может быть как случайным, так и связанным с механизмом, суть которого пока неизвестна.

Описание отдельных побочных реакций: немеланомного рак кожи для действующего вещества гидрохлортиазид: на основе имеющихся данных эпидемиологических исследований наблюдается совокупный дозозависимый связь между гидрохлортиазидом и возникновением немеланомного рака кожи (см. Также разделы «Фармакодинамика» и «Особенности применения»).

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 14 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЛАБОРАТОРИОС ЛИКОНСА, С.А.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Авда. Миралкампо, 7, Пол. И все. Миралкампо, Азукека де Энарес, Гвадалахара, 19200, Испания

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).