ЛС-000319 от 01.02.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Теветен® плюс

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Теветен® плюс

Международное непатентованное или группировочное наименование: гидрохлоротиазид+эпросартан

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка содержит:
Действующие вещества: эпросартана мезилат — 735,8 мг, что соответствует эпросартану — 600 мг; гидрохлоротиазид — 12,5 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 43,3 мг, лактозы моногидрат — 43,3 мг, крахмал прежелатинизированный — 43,3 мг, кросповидон — 38,5 мг, магния стеарат — 7,2 мг, вода очищенная — 50,9 мг.
Покрытие: Opadry II Butterscotch 85F27320 — 39 мг (поливиниловый спирт — 15,60 мг, макрогол 3350 — 7,88 мг, тальк — 5,77 мг, титана диоксид (Е171) — 9,41 мг, краситель железа оксид желтый (Е172) — 0,33 мг, краситель железа оксид черный (Е172) — 0,004 мг).

Описание
Таблетки покрытые пленочной оболочкой желто-коричневого цвета овальной формы двояковыпуклые с гравировкой «5147» на одной стороне. На изломе таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист).

Код АТХ: C09DA02

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Гидрохлоротиазид
Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен неполностью. Тиазиды блокируют реабсорбцию ионов натрия и хлора в начале почечных канальцев. Таким образом они увеличивают экскрецию натрия и хлора и, следовательно, выведение воды из организма.
В результате мочегонного действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей жидкости, вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению экскреции ионов калия с мочой и снижению содержания калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает экскрецию ионов магния и снижает экскрецию ионов кальция с мочой. Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

152422

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на pH мочи.

В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков. Натриурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума примерно через 4 часа. Продолжительность диуретического действия гидрохлоротиазида составляет от 6 до 12 часов.

Гидрохлоротиазид обладает антигипертензивным действием. На нормальное артериальное давление тиазидные диуретики влияния не оказывают.

Немеланомный рак кожи

На основании доступных данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, наблюдалась кумулятивная дозо-зависимая связь между приемом гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи. В одном исследовании было отмечено 71 533 случая базальноклеточного рака кожи (БКРК) и 8 629 случаев плоскоклеточного рака кожи (ПКРК), группу контроля составили 1 430 833 и 172 462 пациента, соответственно. Применение гидрохлоротиазида в высоких дозах (кумулятивная доза ≥50 000 мг) было ассоциировано со скорректированным ОШ 1,29 (95 % ДИ: 1,23–1,35) для БКРК и 3,98 (95 % ДИ: 3,68–4,31) для ПКРК. Четкая взаимосвязь между кумулятивной дозой и риском возникновения немеланомного рака кожи прослеживалась как для БКРК, так и для ПКРК. В другом исследовании описана возможная взаимосвязь между раком губы (ПКРК) и приемом гидрохлоротиазида: 633 случая рака губы сопоставляли с 63 067 подобранными с использованием метода случайной выборки контрольными лицами. Продемонстрирована взаимосвязь между кумулятивной дозой и риском возникновения рака губы с ОШ 2,1 (95 % ДИ: 1,7–2,6); при более высокой кумулятивной дозе гидрохлоротиазида (~25 000 мг) значение ОШ увеличивалось до 3,9 (3;0–4,9), а при наиболее высокой кумулятивной дозе (~100 000 мг) значение ОШ составило 7,7 (5,7–10,5) (см. раздел «Особые указания»).

Эпросартан

Антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II), избирательно действует на ангиотензиновые рецепторы, расположенные в сосудах, сердце, почках и коре надпочечников, образует с ними прочную связь с последующей медленной диссоциацией.

Предупреждает развитие или ослабляет эффекты ангиотензина II, угнетает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Оказывает вазодилатирующее, антигипертензивное и опосредованное диуретическое действие.

Уменьшает артериальную вазоконстрикцию, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), давление в малом круге кровообращения, реабсорбцию жидкости и натрия в проксимальном сегменте почечных канальцев, секрецию альдостерона. При длительном применении подавляет пролиферативное влияние ангиотензина II на клетки гладких мышц сосудов и миокарда.

Антигипертензивное действие после приема однократной дозы внутрь развивается в течение 24 часов, а стабильный терапевтический эффект развивается при регулярном приеме внутрь через 2–3 недели без влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Не вызывает развитие ортостатической гипотензии в ответ на прием первой дозы препарата.

Увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, уменьшает выведение альбуминов (нефропротекторное действие) при сохранении почечной саморегуляции вне зависимости от степени выраженности почечной недостаточности.

Не оказывает влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен. При прекращении лечения не вызывает синдром отмены.

Реже, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), вызывает возникновение эффектов, связанных с активностью брадикинина (в том числе сухого упорного кашля).

Были проведены два крупных рандомизированных контролируемых исследования ONTARGET (исследование, продолжающееся до достижения конечного результата, по

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

изучению действия Телмисартана в отдельности и совместно с Рамиприлом) и VA NEPHRON-D (исследование диабетической нефропатии), в которых изучалось совместное применение ингибитора АПФ с АРА II.

Исследование ONTARGET проводилось у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания, или сахарный диабет 2 типа с признаками повреждения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией. Эти исследования не выявили существенного благоприятного воздействия на функции почек и (или) сердечно-сосудистой системы и смертность, в то же время был отмечен повышенный риск гиперкалиемии, острого повреждения почек и/или гипотензии по сравнению с монотерапией. С учетом аналогичных фармакодинамических характеристик эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и АРА II.

Ингибиторы АПФ и АРА II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Кроме того, было проведено исследование ALTITUDE (изучение действия алискирена у пациентов, страдающих диабетом 2 типа, где в качестве конечных точек принимались изменения функции сердечно-сосудистой системы и почек), в котором проверялись преимущества добавления алискирена к стандартной терапии (ингибитора АПФ или АРА II) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническими заболеваниями почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, или заболеваниями обоих видов. Исследование было преждевременно завершено из-за повышенного риска неблагоприятных результатов. Летальный исход сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт гораздо чаще отмечались в группе терапии с добавлением алискирена, чем в группе плацебо, кроме того, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек) чаще отмечались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Теветен® плюс

У пациентов с повышенным систолическим артериальным давлением (АД) эпросартан обеспечивает статистически значимое снижение АД. Добавление к разовой суточной дозе (600 или 1200 мг) эпросартана 12,5 мг гидрохлоротиазида обеспечивает дополнительное статистически значимое снижение систолического АД по сравнению с суточным приемом только эпросартана.

Комбинированный прием эпросартана с гидрохлоротиазидом уменьшает потерю калия, связанную с диуретическим эффектом гидрохлоротиазида. Диуретическое действие препарата Теветен® плюс развивается в течение первых 2 часов, а достигает максимума через 4 часа после приема внутрь. Стабильный антигипертензивный эффект развивается, как правило, через 2–3 недели лечения.

Фармакокинетика

Гидрохлоротиазид

Всасывание и распределение

Гидрохлоротиазид неполно, однако довольно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. После приема внутрь в дозе 100 мг максимальная концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови достигается через 1,5–2,5 часа. На максимуме диуритической активности (примерно через 4 часа после приема) концентрация гидрохлоротиазида в плазме крови составляет 2 мкг/мл. Связь с белками плазмы крови составляет 40 %.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и экскретируется в грудное молоко, не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Гидрохлоротиазид в организме человека не метаболизируется.

Выведение

Первичный путь выведения через почки (фильтрация и секреция) в неизмененном виде. Примерно 61 % принятой внутрь дозы выводится в течение 24 часов. У пациентов с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

нормальной почечной функцией период полувыведения составляет от 5,6 до 14,8 часов (в среднем 6,4 часа).

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Нарушение функции почек

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью период полувыведения гидрохлоротиазида составляет в среднем 11,5 часов, а у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин — 20,7 часов.

Эпросартан

При приеме внутрь абсолютная биодоступность составляет около 13 %. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови определяется через 1 – 2 часа. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет обычно 5 – 9 часов. Связь с белками плазмы крови - высокая (98 %) и сохраняется постоянной после достижения терапевтической концентрации в плазме крови. Степень связывания с белками плазмы крови не зависит от пола, возраста, функции печени пациентов и не изменяется при умеренной или незначительно выраженной почечной недостаточности, но может снижаться при тяжелой почечной недостаточности. Практически не кумулирует.

Объем распределения составляет 13 л, общий клиренс – 130 мл/мин. При приеме внутрь выводится в основном в неизмененном виде через кишечник (90 %), почками (7 %). Незначительная часть (менее 2 %) выводится почками в виде глюкуронидов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста значения C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) эпросартана возрастают в среднем в 2 раза, что, однако, не требует коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени значения AUC (но не C_{max}) эпросартана возрастают в среднем примерно на 40 %, что не требует коррекции режима дозирования.

Пациенты с нарушением функции почек

При лечении пациентов с умеренной степенью хронической почечной недостаточности (ХПН) (клиренс креатинина (КК) от 30 до 59 мл/мин) AUC и C_{max} на 30 %, а с тяжелой степенью ХПН (КК от 5 до 29 мл/мин) — на 50 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Пол

Различия в фармакокинетике эпросартана у мужчин и женщин отсутствуют.

Теветен® плюс

Одновременный прием эпросартана и гидрохлоротиазида не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику обоих компонентов. Прием пищи не влияет на биодоступность эпросартана и гидрохлоротиазида, но задерживает их абсорбцию. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 4 часа после приема эпросартана и через 3 часа после приема гидрохлоротиазида внутрь.

Показания к применению

Артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к эпросартану, гидрохлоротиазиду и другим производным сульфонамида и другим компонентам препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин).
- Тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью).
- Холестаз и обструктивные заболевания желчевыводящих путей.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

- Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий или тяжелый стеноз артерии единственной функционирующей почки.
- Рефрактерная гипокалиемия или гиперкальциемия.
- Рефрактерная гипонатриемия.
- Симптоматическая гиперурикемия или подагра.
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или синдром недостаточности всасывания глюкозы-галактозы (препарат содержит лактозу).
- Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 $м^2$ площади поверхности тела).
- Одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией.

С осторожностью

Тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA), двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), нарушение водно-электролитного баланса крови (вследствие приема больших доз диуретиков, многократной рвоты, длительной диареи, бессолевой диеты), легкая или умеренная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью без явлений холестаза в анамнезе), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, стеноз аортального и митрального клапана или гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, первичный гиперальдостеронизм, ишемическая болезнь сердца (опыт применения ограничен), аллергические реакции на пенициллин в анамнезе, системная красная волчанка, гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, выраженный атеросклероз коронарных или церебральных артерий, гиперпаратиреоз, гиперурикемия, применение у пациентов негроидной расы, удлинение интервала QT на ЭКГ, одновременное применение лекарственных препаратов, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, одновременное применение лекарственных препаратов, способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов, состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Препарат Теветен® плюс противопоказан к применению во время беременности.

Гидрохлоротиазид

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в первом триместре). Доклинические данные в отношении безопасности недостаточны.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер и определяется в пуповинной крови. С учетом механизма фармакологического действия гидрохлоротиазида, его применение во втором и третьем триместрах беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и приводить к развитию у плода и новорожденного таких осложнений, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения. Описаны случаи развития тромбоцитопении у новорожденных, матери которых получали тиазидные диуретики.

Применение гидрохлоротиазида во время беременности противопоказано. Гидрохлоротиазид нельзя применять для лечения гестозов II половины беременности (отеков, артериальной гипертензии или преэклампсии), т. к. он увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

Эпросартан

Результаты эпидемиологических исследований, касающихся риска развития тератогенных эффектов при применении ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности, не позволяют сделать однозначных выводов, однако небольшое повышение риска исключить нельзя. В то время как данные контролируемых эпидемиологических исследований в отношении риска применения АРА II отсутствуют, подобный риск может существовать для данного класса препаратов. За исключением случаев, когда продолжение терапии АРА II рассматривается как необходимое, пациентки, планирующие беременность, должны перейти на прием разрешенных гипотензивных средств, обладающих установленными характеристиками безопасности для применения во время беременности. Терапия АРА II должна быть прекращена немедленно после диагностирования беременности, и, в случае необходимости, должна быть начата альтернативная терапия.

Известно, что терапия АРА II во втором и третьем триместрах беременности токсична для плода (ухудшение функции почек, маловодие, задержка оссификации костей черепа) и новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если лечение АРА II необходимо во II триместре беременности, рекомендуется проводить ультразвуковой контроль функции почек и контроль состояния черепа у плода. Новорожденные, матери которых принимали АРА II, должны тщательно наблюдаться на предмет выявления артериальной гипотензии.

Период грудного вскармливания

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано. Если применение гидрохлоротиазида в период лактации является абсолютно необходимым, то следует прекратить грудное вскармливание.

Эпросартан

В связи с отсутствием информации, касающейся применения в период грудного вскармливания, применение препарата Теветен® плюс не рекомендуется, предпочтительным является назначение гипотензивных средств с хорошо установленным профилем безопасности, особенно при вскармливании новорожденных или преждевременно родившихся детей.

Фертильность

Клинические данные о влиянии на репродуктивную функцию отсутствуют. Данные доклинических исследований эпросартана не подтверждают какие-либо воздействия на фертильность самцов и самок. Отсутствуют данные доклинических исследований о возможном влиянии гидрохлоротиазида на фертильность.

Способ применения и дозы

Внутрь, по 1 таблетке в сутки утром, независимо от приема пищи. Суточная доза не должна превышать 600 мг эпросартана и 12,5 мг гидрохлоротиазида.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Применение препарата Теветен® плюс противопоказано у детей до 18 лет из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени не требуется. Применение у пациентов с тяжелым нарушением функции печени противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы для пациентов с нарушением функции почек (КК более 30 мл/мин) не требуется. Применение у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

Побочное действие

Наиболее часто у пациентов, получавших лечение комбинацией гидрохлоротиазид+эпросартан, наблюдались такие нежелательные лекарственные реакции как головная боль и неспецифические нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявившиеся приблизительно у 11 % и 8 % пациентов (в сравнении с 14 % и 8 % получавших плацебо) соответственно.

В зависимости от частоты возникновения выделяют следующие группы побочных эффектов: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000); частота неизвестна (не может быть подсчитана по имеющимся данным).

Нежелательные лекарственные реакции, возникшие в ходе проведения плацебо-контролируемых клинических исследований или описанные в научной литературе, представлены ниже. Побочные реакции в каждой категории частоты возникновения перечислены с учетом данных по эпросартану, комбинации гидрохлоротиазид+эпросартан, а также по гидрохлоротиазиду, применяемому в монотерапии.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

Частота неизвестна: немеланомный рак кожи (например, базальноклеточный рак кожи и плоскоклеточный рак кожи)***;

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: лейкопения;

Очень редко: гемолитическая анемия*;

Частота неизвестна: агранулоцитоз, тромбоцитопения, апластическая анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: реакции гиперчувствительности;

Частота неизвестна: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: гипергликемия;

Нечасто: гиперурикемия, обострение течения подагры, гипонатриемия, гипокалиемия, гипохлоремия, гиперхолестеринемия;

Частота неизвестна: гиперкальциемия, гипомагниемия, гипертриглицеридемия, анорексия.

Нарушения психики:

Нечасто: депрессия, тревога, бессонница, нервозность;

Частота неизвестна: беспокойство.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль**;

Часто: головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения:

Частота неизвестна: острая миопия, нечёткое зрение, нарушение зрения, вторичная закрытоугольная глаукома*, хориоидальный выпот.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Нечасто: вертиго**.

Нарушения со стороны сосудов:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

Часто: выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия;
Частота неизвестна: некротизирующий ангиит.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
Часто: ринит;
Редко: пневмонит и некардиогенный отек легких;
Очень редко: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)****.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
Часто: неспецифические нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея);
Нечасто: запор**;
Редко: панкреатит*.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:
Частота неизвестна: желтуха, в том числе внутрипечёночная холестатическая желтуха.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
Часто: аллергические кожные реакции (кожная сыпь, кожный зуд);
Нечасто: ангионевротический отек;
Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, реакции фоточувствительности, кожная красная волчанка.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:
Нечасто: мышечные спазмы**;
Частота неизвестна: системная красная волчанка, артралгия.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, нарушение функции почек у пациентов в группе риска (стеноз почечных артерий), глюкозурия.
Нарушения со стороны половых органов:
Нечасто: сексуальная дисфункция.
Общие расстройства:
Часто: астения;
Нечасто: гипертермия.
* — частота возникновения с учётом данных из научной литературы по гидрохлоротиазиду, ** — частота сопоставима с плацебо, *** немеланомный рак кожи - на основании имеющихся данных, полученных в эпидемиологических исследованиях, была отмечена кумулятивная дозо-зависимая связь между приемом гидрохлоротиазида и немеланомным раком кожи (см. разделы «Особые указания» и «Фармакологические свойства»),**** на основе данных научного обзора дихлоротиазида (см. раздел «Особые указания»).

Передозировка
Симптомы
Гидрохлоротиазид
Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и электролитными нарушениями (гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия). Передозировка гидрохлоротиазидом может проявляться следующими симптомами:

- *со стороны сердечно-сосудистой системы*: тахикардия, снижение артериального давления, шок;
- *со стороны нервной системы*: слабость, спутанность сознания, головокружение и спазмы икроножных мышц, парестезия, нарушение сознания, усталость;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

- *со стороны желудочно-кишечного тракта*: тошнота, рвота, жажда;
- *со стороны почек и мочевыводящих путей*: полиурия, олигурия или анурия (из-за гемоконцентрации).
- *лабораторные показатели*: гипокалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия, алкалоз, повышенное содержание азота мочевины в крови (особенно у пациентов с почечной недостаточностью).

Эпросартан

Данные по передозировке у людей ограничены. В ходе постмаркетинговых исследований поступали отдельные сообщения о приеме доз эпросартана до 12 000 мг. Несмотря на то, что у большинства пациентов симптомы не наблюдались, необходимо отметить, что у одного пациента после применения эпросартана в дозе 12 000 мг возник сосудистый коллапс. Пациент полностью выздоровел. Для комбинации гидрохлоротиазид+эпросартан максимальная принятая доза составила 3600 мг эпросартана/75 мг гидрохлоротиазида. В этом случае прием был осуществлен с целью суицида.

Лечение

Гидрохлоротиазид

При передозировке проводится симптоматическая и поддерживающая терапия. Если препарат был принят недавно, для выведения гидрохлоротиазида показаны индукция рвоты или промывание желудка. Абсорбцию гидрохлоротиазида можно уменьшить приемом внутрь активированного угля. В случае снижения АД или шока следует восполнить обьем циркулирующей крови введением плазмозамещающих жидкостей и дефицит электролитов (калий, натрий). При дыхательных нарушениях показана ингаляция кислорода или искусственная вентиляция легких. Следует контролировать водно-электрлитный баланс (особенно содержание калия в сыворотке крови) и функцию почек до их нормализации.

Специфического антидота нет. Гидрохлоротиазид выводится при гемодиализе, однако степень его выведения не установлена.

Эпросартан

Лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим.

В зависимости от времени приема препарата внутрь, необходима провокация рвоты, промывание желудка, и/или применение активированного угля. Эпросартан не удаляется с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Гидрохлоротиазид

Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания

Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»

Следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид одновременно с такими препаратами, как:

- *Антиаритмические лекарственные препараты IA класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
- *Антиаритмические лекарственные препараты III класса* (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
- *Другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как*:

– нейролептики: *фенотиазины* (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульприд, тиаприд), *бутирофеноны* (дроперидол, галоперидол); пимозид, сертиндол;

– антидепрессанты: *трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* (циталопрам, эсциталопрам);

– *антибактериальные средства: фторхинолоны* (левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, ципрофлоксацин); *макролиды* (эритромицин при внутривенном введении, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, спирамицин), ко-тримоксазол;

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

- *противогрибковые средства: азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- *противомалярийные средства* (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);
- *противопротозойные средства* (пентамидин при парентеральном введении);
- *антиангинальные средства* (ранолазин, бепридил);
- *противоопухолевые средства* (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);
- *противорвотные средства* (домперидон, ондансетрон);
- *средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта* (цизаприд);
- *антигистаминные средства* (астемизол; терфенадин; мизоластин);
- *прочие лекарственные средства* (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, цилостазол);
- в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска — гипокалиемия).

Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»). При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

Препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (при внутривенном введении), глюко- и минералокортикостероиды (при системном применении), тетракозактид (АКТГ), глицирризиновая кислота (карбеноксолон, препараты, содержащие корень солодки), слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости — его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

Сердечные гликозиды

Гипокалиемия и гипомагниемия, обусловленные действием тиазидных диуретиков, усиливают токсичность сердечных гликозидов. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ, и, при необходимости, корректировать терапию.

Сочетания лекарственных препаратов, требующие внимания

Другие гипотензивные препараты

Потенцирование антигипертензивного действия гидрохлоротиазида (аддитивный эффект). Может появиться необходимость в коррекции дозы одновременно назначенных гипотензивных препаратов.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2–3 дня до начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии. Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

Этанол, барбитураты, антипсихотические средства (нейролептики), антидепрессанты, анксиолитики, наркотические анальгетики и средства для общей анестезии

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)

Возможно усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов.

Адреномиметики (прессорные амины)

Гидрохлоротиазид может снижать эффект адреномиметиков, таких как эпинефрин (адреналин) и норэпинефрин (норадреналин).

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и высокие дозы ацетилсалициловой кислоты (≥ 3 г/сутки)

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действия гидрохлоротиазида. При одновременном применении существует риск развития острой почечной недостаточности вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации. Гидрохлоротиазид может усиливать токсическое действие высоких доз салицилатов на центральную нервную систему.

Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств).

Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

Бета-адреноблокаторы, диазоксид

Одновременное применение тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид), с бета-адреноблокаторами или диазоксидом может увеличить риск развития гипергликемии.

Лекарственные препараты, применяющиеся для лечения подагры (пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Может потребоваться коррекция дозы урикозурических лекарственных средств, так как гидрохлоротиазид увеличивает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. Тиазидные диуретики могут увеличить частоту развития реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

Амантадин

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут снижать клиренс амантадина, приводить к повышению концентрации амантадина в плазме крови и увеличивать риск его нежелательных эффектов.

Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) увеличивают биодоступность тиазидных диуретиков за счет снижения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Цитотоксические (противоопухолевые) препараты

Тиазидные диуретики уменьшают почечную экскрецию цитотоксических лекарственных средств (например, циклофосфамида и метотрексата) и потенцируют их миелосупрессивное действие.

Метилдопа

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

Противоэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат)

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в сыворотке крови. При одновременном применении гидрохлоротиазида и топирамата также следует контролировать содержание топирамата в сыворотке крови, при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

При одновременном применении с тиазидными диуретиками возможно потенцирование гипонатриемии. Необходим контроль содержания натрия в плазме крови.

Циклоспорин

При одновременном применении тиазидных диуретиков и циклоспорина увеличивается риск развития гиперурикемии и обострения подагры.

Пероральные антикоагулянты

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

Йодсодержащие контрастные вещества

Обезвоживание организма на фоне приема тиазидных диуретиков увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при применении высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ необходимо компенсировать потерю жидкости.

Препараты кальция

При одновременном применении возможно повышение содержания кальция в крови и развитие гиперкальциемии вследствие снижения выведения ионов кальция почками. Если необходимо одновременное назначение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)

Анионные обменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлоротиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлоротиазида в желудочно-кишечном тракте на 85 % и 43 %, соответственно.

Тетрациклины

При совместном применении с тетрациклинами увеличивается риск повышения концентрации тиазидных диуретиков в моче. Данное взаимодействие, по всей вероятности, не относится к доксициклину.

Эпросартан

Эпросартан не ингибирует изоферменты CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2E и 3A системы цитохрома P450 in vitro.

Лекарственные препараты, влияющие на содержание калия

Исходя из опыта применения других лекарственных препаратов, влияющих на РААС, совместное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, заменителей соли, содержащих калий, и иных лекарственных препаратов, повышающих содержание калия в сыворотке крови (например, гепарина, лекарственных препаратов, содержащих триметоприм, ингибиторов АПФ), может привести к увеличению содержание калия в сыворотке крови. Если лекарственные препараты, влияющие на содержание калия, назначаются в комбинации с данным препаратом, рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови.

Двойная блокада РААС

Данные клинического исследования показали, что двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с повышенной частотой нежелательных явлений, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением отдельного средства, действующего на РААС (см. раздел «Особые указания», «Противопоказания»).

Отсутствуют фармакокинетические взаимодействия эпросартана с ранитидином, противогрибковыми средствами (кетоконазол, флуконазол), варфарином.

Гидрохлоротиазид+Эпросартан

Препараты лития

Обратимое увеличение содержания лития в сыворотке крови и повышение токсичности было отмечено при совместном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и, в редких

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

случаях, с АРА II. Кроме того, тиазиды снижают почечный клиренс лития и, следовательно, могут повысить риск возникновения его токсического действия. В связи с этим, совместное применение препарата Теветен® плюс с препаратами лития не рекомендуется. При необходимости назначения данной комбинации необходим регулярный контроль содержания лития в сыворотке крови.

Баклофен

Возможно усиление антигипертензивного действия.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

Как и при применении ингибиторов АПФ, совместное применение АРА II и НПВП может увеличить риск ухудшения функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности и повышение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с уже имеющейся сниженной функцией почек. Такие комбинации следует применять с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости и контролировать функцию почек после начала одновременной терапии и периодически в процессе лечения.

Совместное применение лозартана с индометацином (НПВП) приводило к снижению эффективности АРА II, наличие класс-специфического эффекта не может быть исключено.

Амифостин

Возможно усиление антигипертензивного действия.

Другие гипотензивные препараты

Антигипертензивный эффект препарата Теветен® плюс может усиливаться при одновременном применении с другими гипотензивными средствами.

Этанол, барбитураты, наркотические средства или антидепрессанты

Возможно возникновение ортостатической гипотензии.

Особые указания

Гидрохлоротиазид

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях наблюдалось повышение риска немеланомного рака кожи (базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи) при увеличении кумулятивной дозы гидрохлоротиазида. Возможной причиной развития немеланомного рака кожи может являться фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид, должны быть информированы о риске немеланомного рака кожи. Рекомендовано регулярно проводить оценку состояния кожи с целью выявления новых повреждений, а также незамедлительно сообщать о любых подозрительных поражениях кожи. С целью уменьшения риска развития рака кожи, пациентам следует соблюдать меры предосторожности, в частности, ограничить воздействие солнечных и УФ-лучей, а в случае воздействия использовать достаточную защиту. Подозрительные поражения кожи должны быть немедленно исследованы, включая гистологическое исследование биопсийных материалов. Также следует пересмотреть возможность применения гидрохлоротиазида у пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе.

Острая респираторная токсичность

После приема гидрохлоротиазида сообщалось об очень редких тяжелых случаях острой респираторной токсичности, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких обычно развивается в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлоротиазида. В начале симптомы включают одышку, лихорадку, ухудшение состояния легких и артериальную гипотензию. При подозрении на диагноз ОРДС необходимо прекратить прием торговой марки и назначить соответствующее лечение.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

Гидрохлоротиазид не следует назначать пациентам, которые ранее перенесли ОРДС после приема гидрохлоротиазида.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек гидрохлоротиазид может вызывать азотемию. При почечной недостаточности возможна кумуляция гидрохлоротиазида.

У пациентов со сниженной функцией почек необходим периодический контроль клиренса креатинина. При прогрессировании нарушения функции почек и/или наступлении олигурии (анурии) прием гидрохлоротиазида следует отменить.

Нарушения функции печени

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести и/или прогрессирующими заболеваниями печени гидрохлоротиазид следует применять с осторожностью, поскольку даже небольшое изменение водно-электролитного баланса и накопления аммония в сыворотке крови может вызвать печеночную кому. В случае появления симптомов энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить.

Водно-электролитный баланс и метаболические нарушения

Тиазидные диуретики (включая гидрохлоротиазид) могут вызывать уменьшение объема циркулирующей жидкости (гиповолемию) и нарушения водно-электролитного баланса (в т. ч. гипокалемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение артериального давления, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). У пациентов, получающих терапию гидрохлоротиазидом (особенно при продолжительном курсовом лечении), следует выявлять клинические симптомы нарушений водно-электролитного баланса регулярно контролировать содержание электролитов в крови.

Натрий

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемия могут приводить к обезвоживанию и ортостатической гипотензии. Сопутствующее снижение ионов хлора может приводить к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу, однако частота и степень выраженности этого эффекта незначительны. Рекомендуется определить содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

Калий

При применении тиазидных и тиазидоподобных диуретиков существует риск резкого снижения содержания калия в плазме крови и развития гипокалиемии (концентрация калия менее 3,4 ммоль/л). Гипокалиемия повышает риск развития нарушений сердечного ритма (в т.ч. тяжелых аритмий) и усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. Кроме того, гипокалиемия (так же, как и брадикардия) является состоянием, способствующим развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может приводить к летальному исходу.

Гипокалиемия представляет наибольшую опасность для следующих групп пациентов: лица

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

пожилого возраста, пациенты, одновременно получающие терапию антиаритмическими и неантиаритмическими препаратами, которые могут вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» или увеличивать продолжительность интервала QT на ЭКГ, пациенты с нарушениями функции печени, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, к группе повышенного риска относятся пациенты с увеличенным интервалом QT. При этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Во всех описанных выше случаях необходимо избегать риска развития гипокалиемии и регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. При появлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение. Гипокалиемию можно корректировать применением калийсберегающих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

Калийсберегающие диуретики, добавки калия, калийсберегающие заменители соли или другие лекарственные препараты, которые могут увеличивать уровень калия (например, гепарин, лекарственные средства, содержащие триметоприм), могут привести к увеличению уровней калия, в связи с чем их следует принимать с осторожностью в комбинации с эпросартан+гидрохлоротиазид (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Кальций

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались паталогические изменения паращитовидных желез с гиперкальциемией и гиперфосфатемией, но без типичных осложнений гиперпаратиреоза (нефролитиаз, снижение минеральной плотности костной ткани, язвенная болезнь). Выраженная гиперкальциемия может быть проявлением ранее не диагностированного гиперпаратиреоза.

Из-за своего влияния на метаболизм кальция тиазиды могут влиять на лабораторные показатели функции паращитовидных желез. Следует прекратить прием тиазидных диуретиков (включая гидрохлоротиазид) перед исследованием функции паращитовидных желез.

Магний

Установлено, что тиазиды увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии. Клиническое значение гипомагниемии остается неясным.

Глюкоза

Лечение тиазидными диуретиками может нарушать толерантность к глюкозе. При применении гидрохлоротиазида у пациентов с манифестным или латентно протекающим сахарным диабетом необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических лекарственных препаратов.

Мочевая кислота

У пациентов с подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Необходим тщательный контроль за пациентами с подагрой и нарушением метаболизма мочевой кислоты (гиперурикемией).

Липиды

При применении гидрохлоротиазида может повышаться концентрация холестерина и триглицеридов в плазме крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды и их производные могут вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением поля зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало снижения остроты зрения или боль в глазу и обычно возникают в течение нескольких часов или недель после начала приёма препарата. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к стойкой потере зрения. В первую очередь необходимо как можно быстрее, отменить прием препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы являются аллергическая реакция на производные сульфонамида и пенициллины в анамнезе.

Нарушения со стороны иммунной системы

Имеются сообщения о том, что тиазидные диуретики (в т.ч. гидрохлоротиазид) могут вызвать обострение или прогрессирование системной красной волчанки, а также волчаночноподобные реакции.

У пациентов, получающих тиазидные диуретики, реакции повышенной чувствительности могут наблюдаться даже при отсутствии указаний на наличие в анамнезе аллергических реакций или бронхиальной астмы.

Фоточувствительность

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. В случае появления фоточувствительности на фоне приема гидрохлоротиазида следует прекратить лечение. Если продолжение приема диуретика необходимо, то следует защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Спортсмены

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов.

Прочее

У пациентов с выраженным атеросклерозом церебральных и коронарных артерий следует с особой осторожностью применять гидрохлоротиазид. Тиазидные диуретики могут снижать количество йода, связанного с белками плазмы крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы.

Эпросартан

Пациенты с риском нарушения функции почек

У некоторых пациентов, почечная функция которых зависит от активности РААС (например, пациенты с тяжелой хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA), во время лечения ингибиторами АПФ может развиться олигурия и/или прогрессирующая азотемия, и, в редких случаях, острая почечная недостаточность. Эти явления наиболее вероятны у пациентов, одновременно принимающих диуретики. В связи с недостаточным опытом применения АРА II у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью IV функционального класса по классификации NYHA, нельзя исключить нарушения почечной функции на фоне применения препарата Теветен® плюс вследствие подавления активности РААС. В связи с наличием повышенного риска развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности у таких пациентов функцию почек следует тщательно контролировать.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

Нарушения функции почек и трансплантация почки

Перед назначением препарата Теветен® плюс пациентам с почечной недостаточностью и периодически в процессе лечения следует контролировать функцию почек, содержание калия и мочевой кислоты в сыворотке крови. Если в этот период наблюдается ухудшение функции почек, следует пересмотреть целесообразность продолжения лечения препаратом Теветен® плюс.

Опыт применения препарата у пациентов, перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Нарушения функции печени

Эпросартан должен применяться с осторожностью для лечения пациентов с лёгкой и умеренной печеночной недостаточностью ввиду ограниченного клинического опыта применения препарата у таких пациентов.

Симптоматическая артериальная гипотензия

При выраженной гипонатриемии или снижении ОЦК (например, в период лечения большими дозами диуретиков, многократной рвоте, длительной диарее, бессолевой и малосолевой диете) прием препарата Теветен® плюс может вызывать резкое снижение АД. Необходима коррекция гипонатриемии и/или ОЦК и, если возможно, отмена диуретиков до начала лечения препаратом Теветен® плюс.

Первичный гиперальдостеронизм

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом применение гипотензивных средств, ингибирующих РААС, обычно неэффективно. В связи с этим применение препарата Теветен® плюс данной группой пациентов не рекомендуется.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и при применении других вазодилататоров, при назначении препарата пациентам со стенозом аортального или митрального клапана либо с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией требуется осторожность.

Двойная блокада РААС

Существуют данные, что совместное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с отдельным применением средств, действующих на РААС. В связи с этим двойная блокада РААС посредством совместного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется.

Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Если двойная блокада необходима, то ее следует проводить строго под наблюдением специалиста и при постоянном контроле функции почек, содержания электролитов и артериального давления. Одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется другим пациентам.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами и работу с другими механизмами не проводилось, однако, основываясь на фармакодинамических

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 30.01.2023 № 1684
(Входящий МЗ №4230023)

свойствах препарата Теветен® плюс, влияние маловероятно.
В период лечения препаратом Теветен® плюс необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в связи с возможностью возникновения головокружения и слабости.

Форма выпуска
Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 600 мг. По 14 таблеток в ПВХ/ПХТФЭ/Ал блистеры. По 1, 2 или 4 ПВХ/ПХТФЭ/Ал блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
3 года.
Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
Майлан Лэбораториз САС
Рут де Бельвилль, Лье-ди Майар,
01400, Шатийон-сюр-Шаларон, Франция

Организация, уполномоченная владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя
ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, дом 16А, строение 1
Тел.: +7 (495) 258 42 80
Факс: +7 (495) 258 42 81
abbott-russia@abbott.com

RDCCDS000729/5 v.5.0 dated 15-Dec-2021

Специалист по регистрации
ООО «Эбботт Лэбораториз» **Титова И.Н.**

«Эбботт Лэбораториз» Limited liability company Abbott Laboratories Для документов
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ОГРН 1077746154859 * МОСКВА *

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА ЦЭККМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 3

152422