

Инструкция

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ТЕЛМИНОРМ® Н**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Телминорм® Н

**Международное непатентованное или группировочное наименование:**

гидрохлоротиазид + телмисартан

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

**на 1 таблетку:**

Действующие вещества:

Гидрохлоротиазид 12,50 мг

Телмисартан 80,00 мг

Вспомогательные вещества:

маннитол, меглюмин, натрия гидроксид, повидон К-30, кросповидон тип А, магния стеарат, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (РН 101), целлюлоза микрокристаллическая (РН 102), крахмал кукурузный, краситель железа оксид красный.

**Описание**

Овальные двояковыпуклые двухслойные (слой от белого до почти белого цвета и слой от розового до красновато-розового цвета) таблетки с гравировкой «ТН2» с одной стороны; возможно наличие вкраплений.

**Фармакотерапевтическая группа**

Гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист).

Код АТХ: С09ДА07

## ***Фармакологические свойства***

### ***Фармакодинамика***

Телминорм® Н представляет собой комбинированный препарат, содержащий два действующих компонента: антагонист рецепторов ангиотензина II (АРА II) - телмисартан и гидрохлоротиазид - тиазидный диуретик. Комбинация этих веществ обладает аддитивным антигипертензивным действием, снижая артериальное давление (АД) в большей степени, чем каждый компонент в отдельности.

Прием препарата 1 раз в сутки приводит к существенному постепенному снижению АД.

#### ***Гидрохлоротиазид***

Механизм действия тиазидных диуретиков (тиазидов) изучен не полностью. 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 диуретического действия гидрохлоротиазида уменьшается объем циркулирующей крови (ОЦК), вследствие чего увеличивается активность ренина и содержание альдостерона в плазме крови. Это приводит к увеличению выведения ионов калия почками и снижению содержания ионов магния и снижает содержание калия в крови (гипокалиемии). Гидрохлоротиазид также увеличивает выведение ионов магния и снижает выведение ионов кальция почками.

Тиазидные диуретики снижают экскрецию мочевой кислоты почками и увеличивают ее содержание в крови.

Тиазидные диуретики также уменьшают активность карбоангидразы путем усиления выведения ионов бикарбоната. Но это действие обычно проявляется слабо и не влияет на рН мочи. В максимальных терапевтических дозах диуретический/натрийуретический эффект всех тиазидных диуретиков приблизительно одинаков.

Натрийурез и диурез наступают в течение 2 часов и достигают своего максимума приблизительно через 4 часа. Диуретическое действие сохраняется приблизительно в течение 6-12 часов.

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

### *Телмисартан*

Телмисартан - специфический АРА II (подтип  $AT_1$ ), эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу  $AT_1$  рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не обладая действием агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан образует связь только с подтипом  $AT_1$  рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к  $AT_2$  рецептору и другим, менее изученным рецепторам. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект возможной их избыточной стимуляции ангиотензином II, концентрация которого увеличивается при применении телмисартана, не изучены. Снижает концентрацию альдостерона в крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининазу II), который также разрушает брадикинин, поэтому не ожидается усиления вызываемых брадикинином нежелательных эффектов.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан в дозе 80 мг полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3 ч после первого приема телмисартана внутрь. Действие препарата сохраняется в течение 24 ч и остается значимым до 48 ч. Выраженный антигипертензивный эффект обычно развивается через 4 недели регулярного приема препарата.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений.

В случае резкой отмены телмисартана АД постепенно возвращается к исходному без развития синдрома «отмены».

Частота развития сухого кашля была значительно ниже у пациентов, получавших телмисартан в сравнении с применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

В исследовании с телмисартаном проводилась оценка случаев сердечно-сосудистой смертности, не фатального инфаркта миокарда, не фатального инсульта или госпитализации по причине хронической сердечной недостаточности. Было доказано снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (с заболеваниями коронарных артерий, инсультом, заболеваниями периферических артерий или сахарным диабетом с сопутствующим поражением органов-мишеней, таких как ретинопатия, гипертрофия левого желудочка, макро- или микроальбуминурия в анамнезе) в возрасте старше 55 лет.

В ходе двух крупных рандомизированных исследований изучалось применение комбинации ингибитора АПФ в сочетании с АРА II. Одно исследование проводилось у пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа с подтверждением поражений органов-мишеней. Второе исследование проводилось у пациентов сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Результаты этих исследований не показали значительного положительного влияния на почечные и/или сердечно-сосудистые исходы и показатели смертности, тогда как наблюдался повышенный риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии по сравнению с монотерапией. Учитывая сходные фармакодинамические свойства, эти результаты также актуальны для других ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не должны применяться совместно у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания»).

### ***Фармакокинетика***

Совместное применение телмисартана и гидрохлоротиазида не оказывает влияние на фармакокинетику каждого из компонентов препарата.

### ***Гидрохлоротиазид***

#### ***Всасывание***

После приема внутрь максимальные концентрации ( $C_{max}$ ) гидрохлоротиазида достигается в течение 1-3 ч. С учетом кумулятивной почечной экскреции гидрохлоротиазида абсолютная биодоступность составляет около 60%.

#### ***Распределение***

Связь с белками плазмы крови составляет 68%. Объем распределения –  $0,8 \pm 1,14$  л/кг.

#### ***Метаболизм***

Не метаболизируется в организме человека.

#### ***Выведение***

Гидрохлоротиазид выводится почти полностью почками практически в неизмененном виде. Около 60% дозы, принятой внутрь, элиминируется в течение 48 ч. Почечный клиренс около 250 - 300 мл/мин. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - 10-15 часов.

### ***Телмисартан***

#### ***Всасывание***

При приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Биодоступность – примерно 50%. Пик концентрации наступает примерно через 0,5-1,5 часа. При приеме одновременно с пищей снижение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) колеблется от 6% (при применении в дозе 40 мг) до 19% (при применении в дозе 160 мг). Через 3 ч после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается,

независимо от времени приема пищи. Незначительное уменьшение AUC не вызывает снижение терапевтической эффективности препарата.

Фармакокинетика телмисартана после приема внутрь не является линейной. После повторного применения накопления телмисартана в плазме крови отмечено не было.

#### *Распределение*

Связь с белками плазмы крови значительная (более 99,5%), в основном, с альбумином и альфа-1 гликопротеином. Среднее значение кажущегося объема распределения в равновесной концентрации - 500 л.

#### *Метаболизм*

Метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой с образованием фармакологически неактивного метаболита ацилглюкуронид. После однократного приема телмисартана, меченого  $^{14}\text{C}$  ацилглюкуронид составил примерно 11% от общего количества радиоактивного вещества в плазме крови. Изоферменты цитохрома P450 не принимают участие в метаболизме телмисартана.

#### *Выведение*

$T_{1/2}$  составляет более 20 ч. Выводится в неизменном виде через кишечник, выведение почками - менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (900 мл/мин).

#### ***Особые группы пациентов***

##### ***Гидрохлоротиазид***

##### *Гендерные различия*

У женщин отмечена тенденция к увеличению плазменных концентраций гидрохлоротиазида, эта находка не является значимой.

##### *Нарушение функции почек*

У пациентов с нарушением функции почек скорость выведения гидрохлоротиазида снижена.

Исследования, проведенные с участием пациентов с клиренсом креатинина (КК) 90 мл/мин, показали, что  $T_{1/2}$  гидрохлоротиазида увеличивается. У пациентов с удаленной или единственной почкой  $T_{1/2}$  составляет около 34 ч.

### ***Телмисартан***

#### *Гендерные различия*

Плазменная концентрация телмисартана у женщин в 2-3 раза выше, чем у мужчин, при этом у женщин усиление антигипертензивного эффекта не наблюдается. Необходимости в коррекции дозы нет.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста (старше 70 лет) не отличается от фармакокинетики у молодых пациентов. Коррекции дозы не требуется.

#### *Нарушение функции почек*

Выведение телмисартана происходит практически без участия почек (менее 2%). Учитывая опыт применения телмисартана для лечения пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести (КК 30 – 60 мл/мин), в среднем – около 50 мл/мин, нет необходимости в коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек. Телмисартан не удаляется с помощью гемодиализа.

#### *Нарушение функции печени*

Исследования фармакокинетики, проводившиеся у пациентов с нарушениями функции печени, показали, что абсолютная биодоступность телмисартана увеличивается почти до 100%.  $T_{1/2}$  у пациентов с нарушениями функции печени не изменяется.

### **Показания к применению**

Артериальная гипертензия (в случае неэффективности телмисартана или гидрохлоротиазида в монотерапии).

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или вспомогательным компонентам препарата или другим производным сульфонамидов;
- Беременность;
- период грудного вскармливания;
- обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- тяжелые нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- тяжелые нарушения функции почек (КК < 30 мл/мин);
- рефрактерная гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкальциемия;
- одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела);
- одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией;
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

## ***С осторожностью***

- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (см. раздел «Особые указания»);
- нарушения функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»);
- снижение ОЦК вследствие предшествующей терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диареи или рвоты;
- гиперкалиемия;
- состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);



- хроническая сердечная недостаточность III-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA);
- гиперкальциемия;
- гиперхолестеринемия;
- гипертриглицеридемия;
- ишемическая болезнь сердца;
- прогрессирующие заболевания печени (риск развития печеночной комы);
- стеноз аортального и митрального клапана;
- идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП);
- сахарный диабет;
- первичный гиперальдостеронизм;
- подагра, гиперурикемия;
- системная красная волчанка;
- аллергические реакции на пенициллин в анамнезе;
- применение у пациентов негроидной расы;
- нарушения водно-электролитного обмена (включая гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемию);
- опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью (КК > 30мл/мин) ограничен, но не подтверждает развитие побочных эффектов со стороны почек; коррекции дозы не требуется;
- пожилой возраст;
- немеланомный рак кожи в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).
- гипонатриемия, гипокалиемия, гиперкальциемия;
- увеличение длительности 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 препаратов лития, лекарственных препаратов,

способных вызывать гипокалиемию, сердечных гликозидов;

- гиперпаратиреоз.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата ТЕЛМИНОРМ® Н противопоказано во время беременности и в период грудного вскармливания.

### ***Беременность***

#### *Гидрохлоротиазид*

Существует ограниченный опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности (особенно в I 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 II и III 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), так как увеличивает риск снижения объема циркулирующей крови и плацентарной гипоперфузии, но не оказывает благоприятного влияния на течение указанных осложнений беременности. Диуретики не предотвращают развитие гестозов.

#### *Телмисартан*

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II в I триместре беременности не рекомендуется, эти препараты не следует назначать во время беременности. При подтверждении факта беременности прием

препарата следует немедленно прекратить. При необходимости должна применяться альтернативная терапия (другие классы гипотензивных препаратов, разрешенных к применению во время беременности).

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности противопоказано.

В доклинических исследованиях телмисартана тератогенных влияний выявлено не было, но установлена фетотоксичность. Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во II и III триместрах беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа), а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Пациенткам, планирующим беременность, следует назначать альтернативную терапию. Если лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II проводилось во II триместре беременности, рекомендуется ультразвуковое исследование функции почек и состояния костей черепа у плода.

Новорожденных, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, следует тщательно наблюдать в отношении артериальной гипотензии.

### **Период грудного вскармливания**

#### *Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид проникает в материнское молоко, в связи с чем его применение в период грудного вскармливания противопоказано.

#### *Телмисартан*

В исследованиях на животных выявлено, что телмисартан выделяется с молоком лактирующих животных.

Учитывая возможные неблагоприятные реакции, решение о продолжении кормления грудью или об отмене терапии должно приниматься с учетом ее значимости для матери.

## **Фертильность**

В экспериментальных исследованиях на животных влияния телмисартана и гидрохлоротиазида на фертильность не наблюдалось.

Исследований влияния на фертильность человека не проводилось.

### **Способ применения и дозы**

Внутри, 1 раз в сутки, независимо от времени приема пищи, запивая жидкостью.

Препарат Телминорм® Н показан к применению у пациентов, у которых применение телмисартана или гидрохлоротиазида не приводит к адекватному контролю артериального давления.

Перед назначением препарата Телминорм® Н рекомендуется индивидуальный подбор доз каждого из компонентов препарата. В случае необходимости возможен непосредственный переход от монотерапии гидрохлоротиазидом или телмисартаном к приему комбинированного препарата.

Препарат Телминорм® Н 12,5 мг + 80 мг может назначаться пациентам, у которых применение телмисартана в дозе 80 мг или комбинации гидрохлоротиазида и телмисартана 12,5 мг + 40 мг не приводит к адекватному контролю артериального давления.

Если потребуются изменение дозы одного из действующих веществ в составе препарата (например, в связи с вновь диагностированным заболеванием, изменением состояния пациента или лекарственным взаимодействием), то необходим индивидуальный подбор доз отдельных компонентов.

### *Особые группы пациентов*

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

У пациентов с легкими или умеренно выраженными нарушениями функции почек не требует изменения дозы препарата. У таких пациентов рекомендуется периодически контролировать функцию почек. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин.) применение препарата Телминорм® Н противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение телмисартана противопоказано.

У пациентов с небольшими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) для комбинации гидрохлоротиазида и телмисартана суточная доза не должна превышать 12,5 мг + 40 мг (см. раздел «Фармакокинетика»).

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата Телминорм® Н 12,5 мг + 80 мг противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы не требуется.

### *Дети*

Безопасность и эффективность гидрохлоротиазида и телмисартана у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### **Побочное действие**

При применении комбинации телмисартан + гидрохлоротиазид чаще всего сообщали о возникновении такой нежелательной реакции как головокружение. Серьезный ангионевротический отек возникал редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ).

Общая частота возникновения нежелательных реакций при применении комбинации телмисартан + гидрохлоротиазид была сопоставима с таковой на фоне монотерапии телмисартаном. Зависимость развития нежелательной реакции от дозы препарата не установлена, не было отмечено взаимосвязи с полом, возрастом или расовой принадлежностью пациентов.

Частоту побочных реакций, приведенных ниже, определяли в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения:

*очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ , включая отдельные

сообщения), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Гидрохлоротиазид + телмисартан	Телмисартан	Гидрохлоротиазид
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Немеланомный рак кожи и губы (базально-клеточная карцинома кожи и плоскоклеточная карцинома кожи)	-	частота неизвестна	-
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции верхних дыхательных путей	-	-	нечасто
	Инфекции мочевыводящих путей, включая цистит	-	-	нечасто
	Сепсис, в том числе с летальным исходом	-	-	редко
	Бронхит, фарингит, синусит Сиаладенит	редко -	- частота неизвестна	- -
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	-	-	нечасто
	Эозинофилия	-	-	редко
	Тромбоцитопения	-	-	редко
	Апластическая анемия	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Гемолитическая анемия	-	частота неизвестна	-
	Угнетение функции костного мозга, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Усиление симптомов или обострение течения системной красной волчанки	редко	-	-
	Реакции гиперчувствительности, анафилактикоидные реакции	-	редко	редко
Нарушения со стороны эндокринной системы	Отсутствие надлежащего гликемического контроля при сахарном диабете	-	частота неизвестна	-

Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гиперкалиемия	-	-	нечасто
	Гипокалиемия	нечасто	-	-
Нарушения со стороны психики	Гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)	-	-	редко
	Гиперурикемия	редко	-	-
	Гипонатриемия	редко	-	-
	Анорексия, потеря аппетита, нарушение водно-электролитного баланса, гиповолемия, гипергликемия	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны нервной системы	Тревога	нечасто	-	-
	Депрессия	редко	-	-
	Возбужденное состояние	-	частота неизвестна	-
	Головокружение	часто	-	-
Нарушения со стороны органа зрения	Обморок, парестезия	нечасто	-	-
	Сонливость	-	-	редко
	Бессонница, нарушение сна	редко	-	-
	Предобморочное состояние	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нарушение зрения, редко преходящее нарушение четкости зрения	редко	-	-
	Ксантопсия, острая близорукость, острая закрытоугольная глаукома <sup>2</sup>	-	частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот	-	частота неизвестна	-
Нарушения со стороны сердца	Вертиго	нечасто	-	-
	Брадикардия	-	-	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	Тахикардия, аритмия	нечасто	-	-
	Артериальная гипотензия	нечасто	-	-
	Ортостатическая гипотензия	нечасто	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения	Некротизирующий васкулит	-	частота неизвестна	-
	Кашель	-	-	нечасто
	Одышка	нечасто	-	-
	Респираторный дистресс синдром (включая пневмонит и отек легких)	редко	-	-
	Интерстициальное заболевание легких	-	-	очень редко

Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея, сухость во рту, метеоризм Ощущение дискомфорта в области желудка Боль в животе, запор, диспепсия, рвота, гастрит Панкреатит, ощущение дискомфорта в области желудка	нечасто - редко -	- - - частота неизвестна	- редко - -
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нарушение функции печени/заболевание печени Желтуха (паренхиматозная или холестатическая)	редко -	- частота неизвестна	- -
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Экзема, лекарственная сыпь, токсическая кожная сыпь Ангионевротический отек, также с летальным исходом, эритема кожный зуд кожная сыпь, усиление потоотделения, крапивница Волчаночноподобный синдром, реакции фоточувствительности, васкулит кожи, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)	- редко -	- - частота неизвестна	редко - -
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Боль в спине, мышечные спазмы, миалгия Артроз, боль в области сухожилий Боль в суставах, мышечные судороги, боль в конечностях Слабость	нечасто - редко -	- - - частота неизвестна	- Редко - -
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	нечасто	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) Интерстициальный	- -	- частота	нечасто -



	нефрит, нарушение функции почек, глюкозурия		неизвестна	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения Боль в груди Гриппоподобный синдром, боль Гипертермия	- нечасто редко -	- - - частота неизвестна	нечасто - - -
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Снижение содержания гемоглобина, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы, повышение активности «печеночных» трансаминаз, Гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	редко - нечасто	- частота неизвестна -	- - -

#### *Описание отдельных нежелательных реакций*

##### *Интерстициальное заболевание легких*

В ходе пострегистрационного применения препарата были описаны случаи возникновения интерстициального заболевания легких на фоне применения телмисартана, однако причинно-следственная связь не была установлена.

#### **Передозировка**

Случаи передозировки не выявлены. Возможные симптомы складываются из симптомов передозировки отдельных компонентов препарата.

##### *Гидрохлоротиазид*

##### *Симптомы*

Наиболее частыми проявлениями передозировки гидрохлоротиазидом являются увеличение диуреза, сопровождающееся острой потерей жидкости (дегидратацией) и водно-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;
- 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).

### *Лечение*

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

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

### *Телмисартан*

#### *Симптомы*

Наиболее выраженными проявлениями передозировки телмисартаном является артериальная гипотензия и тахикардия, также сообщалось о брадикардии, головокружении, рвоте, повышении содержания сывороточного креатинина и острой почечной недостаточности.

## *Лечение*

Телмисартан не выводится с помощью гемодиализа. Следует тщательно контролировать состояние пациента и осуществлять симптоматическое, а также поддерживающее лечение. Подход к лечению зависит от времени, прошедшего после приема препарата, и выраженности симптомов. Рекомендуемые мероприятия включают в себя провоцирование рвоты и/или промывание желудка, целесообразен прием активированного угля. При выраженном снижении АД пациента следует уложить, ноги приподнять. При необходимости восполнить ОЦК, например, путем внутривенного введения 0,9% раствора натрия хлорида. Могут быть назначены симптоматические препараты.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### ***Гидрохлоротиазид***

### ***Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов***

#### *Препараты лития*

При одновременном применении гидрохлоротиазида и препаратов лития снижается почечный клиренс лития, что может привести к повышению концентрации лития в плазме крови и увеличению его токсичности. При необходимости одновременного применения гидрохлоротиазида следует тщательно подбирать дозу препаратов лития, регулярно контролировать концентрацию лития в плазме крови и соответствующим образом подбирать дозу препарата.

### ***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 препараты I A класса* (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид) и IC (флекаинид);

- *антиаритмические препараты III класса* (бретилия тозилат, дофетилид, ибутилид), соталол, дронедарон, амиодарон;
- *другие* (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:
  - *нейролептики: фенотиазины* (хлорпромазин, цимемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин), *бензамиды* (амисульприд, сультоприд, сульпирид, тиаприд), *бутирофеноны* (галоперидол, дроперидол); 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;
- *противогрибковые средства: азолы* (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);
- *противомаларийные 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 (анагредид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипессин, теродилин, цилостазол);

в связи с увеличением риска развития желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска - гипокалиемия).

Следует определять содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлортиазидом 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 препараты, способные увеличивать продолжительность интервала QT*

Одновременное применение гидрохлортиазида 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 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 содержание 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 применяемых гипотензивных препаратов.

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

Возможно усиление антигипертензивного действия гидрохлоротиазида и потенцирование ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).

#### *Теофиллин*

Теофиллин усиливает действие диуретиков.

*Недеполяризующие 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 (более 3 г/сутки))*

НПВП могут снижать диуретическое и антигипертензивное действие 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 увеличивать 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, циклофосфида 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 и при необходимости назначать препараты калия или корректировать дозу топирамата.

### *Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина*

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 течения 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 применение кальцийсодержащих лекарственных средств, то следует контролировать содержание кальция в плазме крови и корректировать дозу препаратов кальция.

### *Анионообменные смолы (колестирамин и колестипол)*

Анионообменные смолы уменьшают абсорбцию гидрохлортиазида. Однократные дозы колестирамина и колестипола уменьшают всасывание гидрохлортиазида в ЖКТ на 85% и 43% соответственно.

### *Телмисартан*

#### *Дигоксин*

При одновременном применении телмисартана и дигоксина наблюдается медианное увеличение максимальной и остаточной концентрации дигоксина в плазме крови (49% и 20%, соответственно). В начале терапии, при коррекции дозы и при прекращении применения телмисартана необходимо контролировать концентрацию дигоксина в сыворотке крови, чтобы поддерживать ее в пределах терапевтического диапазона.

#### *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*

Одновременное применение телмисартана с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренной или тяжелой почечной

недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела) и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется у других пациентов.

Результаты клинических исследований, двойная блокада РААС с применением ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена в сравнении с монотерапией ассоциируется с повышенным риском развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушениями функции почек (включая острую почечную недостаточность) в сравнении с применением только одного из лекарственного средства, действующего на РААС.

Риск возникновения гиперкалиемии может увеличиваться при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, способными вызывать гиперкалиемию (калийсодержащие пищевые добавки и заменители соли, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками (например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, гепарин, иммунодепрессанты (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.

Частота развития гиперкалиемии зависит от наличия факторов риска. Риск повышается при применении вышеупомянутых комбинаций, и особенно высок при одновременном применении с калийсберегающими диуретиками и заменителями соли, содержащими калий. Одновременное применение телмисартана с ингибиторами АПФ или НПВП сопровождается меньшим риском развития гиперкалиемии, при условии тщательного соблюдения мер предосторожности.

### ***Нерекомендуемые комбинации***

#### *Калийсберегающие диуретики или калийсодержащие пищевые добавки*

АРА II, такие как телмисартан, уменьшают потерю калия, вызванную диуретиками. Калийсберегающие диуретики, такие как спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид, препараты калия или

калийсодержащие пищевые добавки или заменители соли, могут вызвать значительное увеличение сывороточного содержания калия. Если необходимо их одновременное применение в связи с наличием доказанной гипокалиемии, проводить лечение следует с осторожностью под регулярным контролем содержания калия в плазме крови.

#### *Литий*

При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II, включая телмисартан, отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в плазме крови, сопровождающееся токсическим действием. При одновременном применении препаратов лития и АРА II рекомендуется контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

#### **Комбинации, требующие осторожности при применении**

##### НПВП

Ацетилсалициловая кислота в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства (3 г и более в сутки), ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВП могут снижать антигипертензивный эффект АРА II. У пациентов с нарушением функции почек (на фоне сниженного ОЦК или пожилого возраста) одновременное применение АРА II и ингибиторов ЦОГ 2 может привести к обратимому ухудшению функции почек. Следовательно, препараты в указанной комбинации следует назначать с осторожностью, особенно у пожилых пациентов. Перед применением телмисартана рекомендуется оценить функцию почек, а также скорректировать нарушения водно-электролитного баланса; в дальнейшем целесообразно контролировать функцию почек.

##### *Рамиприл*

Одновременное применение с *рамиприлом* приводит к увеличению  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

### *«Петлевые» и тиазидные диуретики*

Предшествующая терапия диуретиками в высоких дозах, в том числе фуросемидом («петлевым» диуретиком) и гидрохлоротиазидом (тиазидным диуретиком), может привести к снижению ОЦК и увеличению риска развития артериальной гипотензии в начале терапии телмисартаном.

### *Прочие комбинации*

#### *Другие гипотензивные средства*

Способность телмисартана снижать АД может быть усилена при одновременном применении других гипотензивных средств. Учитывая фармакологические свойства возможно усиление действия гипотензивных средств, включая телмисартан.

Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться на фоне приема этанола (алкоголя), барбитуратов, наркотических средств или антидепрессантов.

#### *Кортикостероиды (системное применение)*

Уменьшают антигипертензивный эффект телмисартана.

### **Особые указания**

#### Гидрохлоротиазид

##### *Нарушение функции почек*

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

##### *Нарушение функции печени*

При применении тиазидных диуретиков у пациентов с нарушением функции печени возможно развитие печеночной энцефалопатии. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью или печеночной энцефалопатией применение тиазидов противопоказано. У пациентов с легкой и умеренной степенью 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 нарушения водно-электролитного баланса (в том числе гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Клиническими симптомами нарушений водно-электролитного баланса являются сухость во рту, жажда, слабость, вялость, повышенная утомляемость, сонливость, беспокойство, мышечная боль или судороги, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия, аритмия и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (такие как тошнота и рвота). При применении препарата Телминорм® Н необходимо проводить периодический контроль содержания электролитов в плазме крови.

#### *Гипонатриемия*

Все диуретические препараты могут вызывать гипонатриемию, иногда приводящую к тяжелым осложнениям. Гипонатриемия и гиповолемиа 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 определять содержание ионов натрия в плазме крови до начала лечения и регулярно контролировать этот показатель на фоне приема гидрохлоротиазида.

#### *Гипокалиемия*

Несмотря на то, что вследствие применения гидрохлоротиазида может развиваться гипокалиемия, сопутствующая терапия телмисартаном может компенсировать снижение содержания калия в плазме крови.

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 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 калийсодержащих препаратов или приемом пищевых продуктов, богатых калием (сухофрукты, фрукты, овощи).

### *Гиперкальциемия*

Тиазидные диуретики, включая гидрохлоротиазид, снижают экскрецию кальция почками, приводя к незначительному и временному повышению содержания кальция в плазме крови. У некоторых пациентов при длительном применении тиазидных диуретиков наблюдались патологические 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 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.

### *Гипомагниемия*

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

### *Влияние на обмен веществ и эндокринную систему*

Лечение тиазидными диуретиками, в частности, гидрохлоротиазидом может нарушать толерантность к глюкозе, при этом у пациентов с сахарным диабетом может развиваться гипогликемия на фоне одновременного применения инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь и телмисартана. Может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств, в том числе инсулина. Во время лечения тиазидами у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе возможна манифестация латентно протекающего сахарного диабета. С лечением тиазидными диуретиками связывают повышение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови. Однако при применении препарата, содержащего 12,5 мг гидрохлоротиазида, этот эффект минимален или отсутствует. У некоторых пациентов, применяющих гидрохлоротиазид, возможно развитие гиперурикемии или внезапное обострение течения подагры.

### *Мочевая кислота*

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

### *Хориоидальный выпот / острая миопия / острая закрытоугольная глаукома*

Гидрохлоротиазид может вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с нарушением полей зрения, острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают острое начало, внезапное снижение остроты зрения или

боль в глазах, которые проявляются, как правило, в течение нескольких часов или недель от начала терапии гидрохлоротиазидом. При отсутствии лечения острый приступ закрытоугольной глаукомы может привести к необратимой потере зрения. При появлении симптомов необходимо как можно быстрее прекратить прием гидрохлоротиазида. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы являются: аллергическая реакция на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

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

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

#### *Фоточувствительность*

Есть информация о случаях развития реакций фоточувствительности на фоне приема тиазидных диуретиков. В случае появления реакций 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.

#### *Немеланомный рак кожи и рак губы*

В двух фармакоэпидемиологических исследованиях, выполненных с использованием данных Датского Национального Регистра Рака, была продемонстрирована связь между приемом гидрохлоротиазида и повышенным риском развития немеланомного рака кожи (НМРК) – базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы. Риск развития НМРК возрастал при увеличении суммарной (накопленной) дозы



гидрохлоротиазида. Возможным механизмом развития НМРК является фотосенсибилизирующее действие гидрохлоротиазида.

В другом исследовании наблюдалась возможная связь между риском развития рака губы и применением гидрохлоротиазида. Наблюдалась четкая взаимосвязь между кумулятивной дозой и развитием реакции для пациентов, получивших хотя бы одну дозу, для пациентов, получивших высокую дозу (более 25000 мг), и для пациентов, получивших максимальную кумулятивную дозу (более 100 000 мг).

Пациенты, принимающие гидрохлоротиазид в монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами, должны быть осведомлены о риске развития НМРК. Таким пациентам рекомендуется регулярно осматривать кожные покровы с целью выявления любых новых подозрительных поражений, а также изменений уже имеющихся поражений кожи.

Обо всех подозрительных изменениях кожи следует незамедлительно сообщать врачу. Подозрительные участки кожи должны быть обследованы специалистом. Для уточнения диагноза может потребоваться гистологическое исследование биоптатов кожи.

С целью минимизации риска развития НМРК пациентам следует рекомендовать соблюдать профилактические меры, такие как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а также использование соответствующих защитных средств.

Особое внимание следует уделять пациентам, у которых имеются известные факторы риска развития рака кожи, включая фототипы кожи I и II (бледная и светлая кожа), наличие рака кожи в семейном анамнезе, наличие в анамнезе повреждений кожи, вызванных солнечным или УФ-излучением и лучевой терапией, курение и прием препаратов с фотосенсибилизирующим действием.

У пациентов с немеланомным раком кожи в анамнезе рекомендуется пересмотреть целесообразность применения гидрохлоротиазида.

#### *Алкоголь*

В период лечения гидрохлоротиазидом не рекомендуется употреблять алкогольные напитки, так как этанол усиливает антигипертензивное действие тиазидных диуретиков.

#### *Спортсмены*

Гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

#### *Вспомогательные вещества*

Препарат Телминорм® Н содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, не следует принимать данный лекарственный препарат.

#### *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.

### **Телмисартан**

#### *Нарушения функции печени*

Применение телмисартана противопоказано у пациентов с холестазом, обструкцией желчевыводящих путей или тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), так как телмисартан выводится преимущественно с желчью (см. раздел «Противопоказания»). Есть основания предполагать, что у этих пациентов снижен печеночный клиренс телмисартана.

Телмисартан следует применять с осторожностью у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью), поскольку даже небольшие изменения со стороны водно-электролитного баланса могут способствовать развитию «печеночной» комы. Отсутствует опыт применения комбинации телмисартан+гидрохлоротиазид у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.

#### *Реноваскулярная гипертензия*

При применении препаратов, влияющих на РААС, у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом единственной функционирующей почки повышен риск развития выраженной артериальной гипотензии и развития острой почечной недостаточности.

#### *Нарушение функции почек, трансплантация почки.*

Применение препарата Телминорм® Н противопоказано у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (КК менее 30 мл/мин). Опыт применения препарата после недавно перенесенной трансплантации почки отсутствует.

Поскольку опыт применения препарата Телминорм® Н у пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек ограничен, то рекомендуется периодически контролировать сывороточное содержание калия и концентрацию креатинина, мочевины в плазме крови, а также показателей функции почек. У пациентов с нарушением функции почек может возникнуть азотемия, связанная с применением тиазидных диуретиков.

#### *Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), гипонатриемия*

Снижение АД, особенно после приема первой дозы препарата Телминорм® Н, может возникать у пациентов со сниженным ОЦК и/или низким содержанием натрия в плазме крови на фоне предшествующей или рвоты. Перед началом терапии препаратом Телминорм® Н необходимо скорректировать нарушения водно-электролитного баланса.

### *Двойная блокада РААС*

Одновременное применение АРА II с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется у других пациентов.

Противопоказано одновременное применение ингибиторов АПФ с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания») и не рекомендуется у других пациентов.

Одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II и алискирена повышает риск развития артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), поэтому применение комбинации указанных препаратов расценивается как двойная блокада РААС и рекомендуется для назначения пациентам.

При абсолютной необходимости терапия с применением двойной блокады РААС должна проводиться под строгим медицинским контролем и тщательным мониторингом функции почек, содержания электролитов и АД.

### *Другие состояния, сопровождающиеся активацией РААС*

В случаях зависимости сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности РААС (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или с заболеваниями почек, в том числе при двустороннем стенозе почечных артерий или стенозе артерии единственной почки), применение препаратов, влияющих на эту систему, может сопровождаться развитием острой артериальной гипотензии, гиперазотемии, олигурии и, в редких случаях, острой почечной недостаточности.

### *Первичный гиперальдостеронизм*

У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом гипотензивные препараты с ингибирующим РААС механизмом действия, как правило, неэффективны. В связи с этим применение препарата телмисартана не рекомендовано.

### *Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)*

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении телмисартана (также, как и других вазодилататоров) у пациентов с аортальным или митральным стенозом, или при ГОКМП.

### *Пациенты с сахарным диабетом, получавшие инсулин или гипогликемические средства для приема внутрь*

На фоне лечения препаратом телмисартана у данной группы пациентов может возникнуть гипогликемия. Следует усилить контроль гликемии, так как может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина или гипогликемического средства.

### *Гиперкалиемия*

Применение влияющих на РААС лекарственных препаратов, в частности, телмисартана может вызвать гиперкалиемию. У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью или сахарным диабетом, пациентов, также принимающих лекарственными препараты, способные повышать содержание калия в плазме крови и/или пациентов с сопутствующими заболеваниями гиперкалиемия может привести к летальному исходу. При решении вопроса о сопутствующем применении лекарственных средств, воздействующих на РААС, необходимо оценить соотношение «польза - риск».

### *Основные факторы риска развития гиперкалиемии:*

- нарушение функции почек, возраст старше 70 лет, сердечная недостаточность, сахарный диабет;

- одновременное применение лекарственных препаратов, влияющих на РААС (ингибиторов АПФ, АРА II) и/или калийсберегающих диуретиков (спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен), калийсодержащих добавок, калийсодержащей пищевой соли, НПВП, включая ингибиторы ЦОГ-2 селективные, гепарин, иммуносупрессивные средства (циклоsporин или такролимус), а также триметоприм;

- сопутствующие состояния, такие как дегидратация, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз, нарушение функции почек, внезапное прогрессирование заболевания почек (инфекционные заболевания), состояния, сопровождающиеся некрозом тканей (острая ишемия конечностей, рабдомиолиз, обширная травма).

Пациентам группы риска необходимо проводить тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови.

#### *Этнические особенности*

Ингибиторы АПФ и АРА II (включая телмисартан) могут оказывать менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы. Возможно, это связано со снижением активности ренина при артериальной гипертензии у таких пациентов по сравнению с представителями других рас.

#### *Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярная болезнь*

Как и при лечении любыми гипотензивными средствами, чрезмерное снижение АД у пациентов с ИБС или ишемической кардиомиопатией может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

#### *Сердечная недостаточность*

Как и при применении других препаратов, воздействующих на РААС, пациенты с сердечной недостаточностью (сопровождающейся или не сопровождающейся нарушением функции почек) подвергаются риску развития выраженного снижения АД, а также нарушений функции почек

(зачастую острых).

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Специальных клинических исследований по оценке влияния препарата Телминорм® Н на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами, требующими повышенного внимания, не проводилось. Однако при управлении автотранспортом и занятиях потенциально опасными видами деятельности следует принимать во внимание возможность развития головокружения и сонливости, что требует соблюдения осторожности.

### **Форма выпуска**

Таблетки, 12,5 мг + 80 мг.

По 10 таблеток в Ал/Ал блистер.

По 1, 3, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

### **Условия хранения**

В оригинальной упаковке (блистер в пачке) при температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель / Организация, принимающая претензии потребителей  
«Микро Лабс Лимитед»**

Участки с S-155 по S-159 и N1, Фаза III и IV, Верна Индастриал Эстейт,  
Верна Сальсетте Гоа, 403722, Индия

**Претензии направлять по адресу:**

Представительство компании «Микро Лабс Лимитед»

119571, г. Москва, Ленинский проспект, д. 148, офис 57/58

Тел: (495) 937-27-70

Представитель фирмы



Подколзина И.Н.