

## **Состав**

*действующие вещества:* телмисартан, гидрохлоротиазид;

1 таблетка содержит 80 мг телмизартана и 25 мг гидрохлоротиазида;

*вспомогательные вещества:* меглюмин, натрия гидроксид, повидон, лактоза, сорбит (E 420), магния стеарат, манит (E 421), манит DC (E 421), гидроксипропилметилцеллюлоза, кремния диоксид коллоидный, натрия стеарилфумарат, железа оксид красный (E 172) - для таблеток Телмиста Н 40, Телмиста Н 80, железа оксид желтый (E172) - для таблеток Телмиста HD 80.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:*

*Телмиста HD 80:* от белого до желтовато-белого цвета с одной стороны и желто-мраморные с другой стороны двухслойные, двояковыпуклые, овальные таблетки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антагонисты ангиотензина II и диуретики. Код АТХ C09D A07.

## **Фармакодинамика**

Фиксированная комбинация телмисартана / гидрохлоротиазида - это комбинация антагониста рецепторов ангиотензина II телмизартана и тиазидного диуретика гидрохлоротиазида. Комбинация этих компонентов проявляет дополнительный антигипертензивный эффект, уменьшая артериальное давление в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности. Телмизартан / гидрохлоротиазид при применении один раз в сутки в пределах терапевтических доз приводит к эффективному и медленному снижению артериального давления.

Тельмизартан эффективен при пероральном применении и является специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (субтип AT1). Имея очень высокое сродство с данным субтипом рецепторов, тельмизартан замещает ангиотензин II с его связей с AT1-рецепторами. Не оказывает какого-либо частичного агонистического влияния на AT1-рецепторы. Тельмизартан избирательно связывается с AT1-рецепторами. Связывания является долговременным. Тельмизартан не проявляет родства с другими рецепторами, включая AT2 и другие менее характеризуемых AT-рецепторы. Функциональная роль этих рецепторов неизвестна, как неизвестно эффект их возможного «надстимулювания» ангиотензина II, уровень которого повышается под влиянием тельмизартана. Тельмизартан снижает уровень альдостерона в плазме крови. Тельмизартан не ингибируется ренин плазмы крови человека и не блокирует ионные каналы. Тельмизартан не ингибируется АПФ (киназу II), фермент, также разрушает брадикинин. Поэтому не следует ожидать потенцирование побочных эффектов, опосредованных брадикинином.

Препарат в дозе 80 мг почти полностью подавляет гипертензивное действие ангиотензина II у человека. Действие препарата длится более 24 ч и отмечается до 48 ч.

После первой дозы тельмизартана антигипертензивная активность постепенно проявляется в течение 3-х часов. Максимальное снижение артериального давления проявляется через 4-8 недель после начала лечения и сохраняется при длительной терапии. Гипотензивный эффект содержится постоянно в течение 24 ч после приема препарата, включая последние 4 ч перед приемом следующей дозы. Это подтверждается измерениями артериального давления в точке максимального эффекта и непосредственно перед приемом следующей дозы (отношение маленьких и максимальных показателей выше 80% после приема доз 40 и 80 мг тельмизартана в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований).

У пациентов с артериальной гипертензией тельмизартан снижает как систолическое, так и диастолическое давление без влияния на частоту пульса. Антигипертензивная эффективность тельмизартана сравнима с таковой других классов антигипертензивных препаратов (продемонстрировано в ходе клинических исследований при сравнении тельмизартана с амлодипином, атенололом, эналаприлом, гидрохлортиазидом, лозартаном и лизиноприлом).

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

Влияние тельмизартана на уровень смертности и сердечно-сосудистую заболеваемость сегодня неизвестен.

Гидрохлоротиазид - это тиазидный диуретик. Механизм антигипертензивного действия тиазидных диуретиков до сих пор не до конца выяснен. Тиазидные диуретики влияют на механизмы реабсорбции электролитов в почечных канальцах, тем самым непосредственно повышают выведение натрия и хлорида в приблизительно эквивалентных объемах. Благодаря диуретическим влияниям гидрохлоротиазида уменьшается объем плазмы, повышается активность ренина в плазме, повышается секреция альдостерона с соответствующим увеличением выведения калия и бикарбонатов с мочой и снижением уровня калия в сыворотке крови. Возможно, из-за блокады ренин-ангиотензин-совместное назначение тельмизартана способствует обратному процессу потери калия, который связан с этими диуретиками. При применении гидрохлоротиазида начало диуреза наступает через 2 часа, максимальный эффект достигается через 4 часа, тогда как действие длится примерно 6-12 часов. Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлоротиазидом уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Влияние фиксированной комбинации тельмизартана / гидрохлоротиазида на смертность и сердечно-сосудистые заболевания неизвестно.

### **Фармакокинетика**

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

*Всасывание.*

Тельмизартан. После приема внутрь максимальная концентрация тельмизартана достигается через 0,5-1,5 ч. Биодоступность тельмизартана в дозе 40 мг и 160 мг

составляет 42% и 58% соответственно. Еда незначительно снижает эффективность тельмизартана, снижение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) для тельмизартана варьируется от 6% (доза 40 мг) до 19% (доза 160 мг). Через 3 часа после применения концентрация в плазме одинакова и не зависит от того, как принимают тельмизартан, натощак или с пищей. Считают, что небольшое снижение AUC не вызывает уменьшение терапевтической эффективности. Фармакокинетика тельмизартана для перорального применения является нелинейной при увеличении дозы с 20 до 160 мг с повышением концентрации в плазме (C<sub>max</sub> и AUC), что превышает пропорциональное. Тельмизартан не накапливается в плазме в значительной мере при повторных назначениях.

Гидрохлоротиазид. После перорального применения комбинации тельмизартана / гидрохлоротиазида пик концентрации гидрохлоротиазида достигается через 1-3 ч. Через совокупную почечную экскрецию гидрохлоротиазида абсолютная биодоступность составляет около 60%.

#### *Распределение.*

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

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

#### *Метаболизм.*

Тельмизартан метаболизируется путем конъюгации к формированию фармакологически неактивного ацилглюкуронида. Глюкуронид исходного соединения является единственным метаболитом, который был идентифицирован у человека. После применения одной дозы <sup>14</sup>C-меченого тельмизартана глюкуронид демонстрирует примерно 11% измеренной радиоактивности в плазме. Цитохром P450 изоэнзимов не привлекается к метаболизма тельмизартана.

Гидрохлоротиазид. Не метаболизируется у человека.

## *Выведение.*

*Тельмизартан.* После внутривенного или перорального применения <sup>14</sup>C-меченого тельмизартана большая часть дозы (> 97%) выводится с калом путем билиарной экскреции. Только незначительный объем был обнаружен в моче. Общий клиренс тельмизартана после перорального применения составляет > 1500 мл / мин. Конечный период полувыведения составляет более 20 часов.

*Гидрохлоротиазид* выделяется почти полностью в неизменном виде с мочой. Примерно 60% пероральной дозы выводится в неизменном виде в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет примерно 250-300 мл / мин. Конечный период полувыведения - 10-15 ч.

## Особые категории пациентов.

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

*Пол.* Концентрация тельмизартана в плазме у женщин в целом в 2-3 раза выше, чем у мужчин. Однако, по данным клинических исследований, уровень уменьшения артериального давления у женщин существенно не растет, как и количество случаев ортостатической гипотензии. Необходимости в коррекции дозы нет. У женщин наблюдается тенденция к большей, чем у мужчин, концентрации гидрохлоротиазида, но клинического значения это не имеет.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* Почечная экскреция не влияет на вывод тельмизартана. Исходя из небольшого опыта применения пациентам со слабыми до умеренных нарушениями функции почек (клиренс креатинина - 30-60 мл / мин, в среднем около 50 мл / мин), необходимости в коррекции дозы для этих пациентов нет. Тельмизартан не выводится с помощью гемодиализа. У пациентов с почечной недостаточностью скорость элиминации гидрохлоротиазида уменьшается. В типичных исследованиях у пациентов со средним клиренсом креатинина 90 мл / мин период полувыведения гидрохлоротиазида растет. У пациентов с удаленной или отсутствующей почкой период полувыведения составляет примерно 34 ч.

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Фармакокинетические исследования у пациентов с нарушениями печени обнаружили рост абсолютной биодоступности почти на 100%. Период полувыведения у этих пациентов не меняется.

## **Показания**

- Артериальная гипертензия.
- Препарат Телмиста HD 80 (80 мг тельмизартана / 25 мг гидрохлоротиазида) показан для применения взрослым пациентам, если прием препарата Телмиста Н 80 (80 мг тельмизартана / 12,5 мг гидрохлоротиазида) не обеспечивает должного контроля артериального давления или взрослым пациентам, артериальное давление которых было ранее стабилизированным при применении тельмизартана и гидрохлоротиазида отдельно.

## **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата.
- Гиперчувствительность к другим производным сульфонамида (гидрохлоротиазид - вещество, производное сульфонамидов).
- Беременность и планирование беременности (см. Разделы «Особенности применения» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).
- Холестатические и билиарные обструктивные нарушения.
- Тяжелые нарушения функции печени.
- Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина <30 мл / мин).
- Рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия.
- Кормления грудью.
- Симптоматическая гиперурикемия (подагра).
- Детский возраст (до 18 лет).

Одновременное применение тельмизартана / гидрохлоротиазида с алискиреном противопоказано больным сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) (см. Разделы «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

*Литий.* При одновременном применении лития с ингибиторами АПФ зарегистрировано обратимое повышение концентрации лития в сыворотке и повышение его токсичности. О таких редкие случаи взаимодействия сообщалось при применении антагонистов рецепторов ангиотензина II (включая телмисартана / гидрохлоротиазид). Одновременное применение лития и препарата Телмиста Н, Телмиста HD не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»). Если доказана эффективность данной комбинации при одновременном применении, рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке крови.

*Лекарственные средства, ассоциированные с потерей калия и гипокалиемией* (например другие диуретики, выводящие калий, слабительные средства, кортикостероиды, АКТГ, амфотерицина, карбеноксолон, пенициллин G натрия, салициловая кислота и производные). При применении этих лекарственных средств вместе с комбинацией гидрохлоротиазида / тельмизартана рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме крови. Указанные лекарственные средства могут усиливать влияние гидрохлоротиазида на уровень калия в плазме крови (см. Раздел «Особенности применения»).

*Лекарственные средства, которые могут повышать уровень натрия и привести гиперкалиемии* (например лекарственные средства, подавляющие ренин-ангиотензиновую систему, калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, заменители соли, содержащие калий, циклоспорин или другие лекарственные средства, такие как гепарин натрия). При применении этих лекарственных средств вместе с комбинацией гидрохлоротиазида / тельмизартана рекомендуется проводить мониторинг уровня калия в плазме. Исходя из опыта применения других лекарственных средств, угнетающих ренин-ангиотензиновую систему, одновременное применение указанных лекарственных средств может привести к повышению уровня калия в сыворотке крови и поэтому не рекомендуется (см. Раздел «Особенности применения»).

*Лекарственные средства, вызывающие нарушение уровня калия в сыворотке.* Рекомендуется проводить периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и снимать ЭКГ при применении препарата Телмиста Н, Телмиста HD с нижеприведенными препаратами, вызывающими нарушение уровня калия в сыворотке крови (например с гликозидами наперстянки, антиаритмическими препаратами) и лекарственными средствами, которые стимулируют мерцания

желудочков сердца (включая некоторые антиаритмические препараты), гипокалиемии, что является провоцирующим фактором мерцания желудочков:

- антиаритмические лекарственные средства Ia класса (например хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмические лекарственные средства III класса (например амиодарон, соталол, дофетилида, ибутилид)
- некоторые антипсихотические (например тиоридазин, хлорпромазин, левопромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сультопридом, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол)
- другие (например бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин iv).

*Гликозиды наперстянки.* Гипокалиемия или гипомагниемия, вызванные тиазидами, способствуют возникновению сердечной аритмии, вызванной наперстянки (см. Раздел «Особенности применения»).

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

*Другие антигипертензивные препараты.* Тельмизартан может повышать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов.

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



*Противодиабетические лекарственные средства (пероральные препараты и инсулин).* Может возникнуть необходимость в коррекции дозы антидиабетического лекарственного средства (см. Раздел «Особенности применения»).

*Метформин.* Метформин следует применять с осторожностью из-за риска возникновения лактоацидоза при одновременном применении с гидрохлоротиазидом.

*Колестираминовая и холестиполовая смолы.* Абсорбция гидрохлоротиазида ослабляется в присутствии анионообменных смол.

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

В ходе одного из исследований одновременное применение тельмизартана и рамиприла привело к увеличению в 2,5 раза площади под кривой «концентрация-время» (AUC<sub>0-24</sub>) и максимальной концентрации в плазме крови (C<sub>max</sub>) рамиприла и рамиприлата. Клиническая значимость этого наблюдения остается неизвестной.

*Вазопрессорные амины (например норадреналин).* Действие вазопрессорных аминов может быть уменьшено.

*Недеполяризующие миорелаксанты скелетных мышц (например тубокурарин).* Действие недеполяризующих миорелаксантов скелетных мышц может быть усилено гидрохлоротиазидом.

*Лекарственные средства, применяемые для лечения подагры (например пробенецид, сульфинпиразон и аллопуринол).* Может возникнуть необходимость в коррекции дозы препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты, поскольку гидрохлоротиазид может повысить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Может потребоваться увеличение дозы пробенецида или сульфинпиразона. Одновременное применение тиазиду может увеличить частоту возникновения реакций гиперчувствительности к аллопуринолу.

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

*Бета-блокаторы и диазоксид.* Гипергликемическое действие бета-блокаторов и диазоксида могут быть усилены тиазидами.

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

*Амантадин.* Тиазиды могут увеличить риск побочных эффектов амантадина.

*Цитотоксические лекарственные средства (например циклофосфамид, метотрексат).* Тиазиды могут уменьшить почечную экскрецию цитотоксических препаратов и усиливать их миелосупрессивный эффект.

Учитывая фармакологические свойства ожидается, что баклофен и амифостин могут усиливать гипотензивное действие всех антигипертензивных лекарственных средств, включая телмисартана. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться при приеме алкоголя, барбитуратов, наркотических средств или антидепрессантов.

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

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

*Циклоспорин.* При одновременном применении циклоспорина может усиливаться гиперурикемия и возрастать риск осложнений вроде подагры.

*Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных анализов.* Через влияние на обмен кальция тиазиды могут влиять на результаты оценки функции паращитовидных желез (см. Раздел «Особенности применения»).

*Карбамазепин.* Учитывая риск симптоматической гипонатриемии необходим клинический и биологический мониторинг.

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

*Амфотерицин В (для парентерального введения), кортикостероиды, АКГГ и стимулирующие слабительные средства.* Гидрохлоротиазид усиливает

нарушения электролитного баланса, преимущественно гипокалиемии.

## **Особенности применения**

*Беременность.* Противопоказано начинать терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II во время беременности. Пациенток, планирующих беременность, следует перевести на прием альтернативных антигипертензивных препаратов, которые имеют установленный профиль безопасности по применению во время беременности. При установлении беременности прием антагонистов рецепторов ангиотензина II следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативную терапию (см. Разделы «Противопоказания» и «Применение в период беременности или кормления грудью»).

*Нарушение функций печени.* Препарат Телмиста Н, Телмиста HD не следует назначать пациентам с холестазом, билиарной обструктивными нарушениями или тяжелой печеночной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»), потому что тельмизартан выводится главным образом с желчью. У этих пациентов ожидается снижение клиренса тельмизартана в печени. Препарат Телмиста Н, Телмиста HD следует применять с осторожностью при лечении пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку этот препарат может вызвать внутрипеченочный холестааз, а даже незначительные изменения водно-солевого баланса могут привести к печеночной коме. Клинический опыт применения тельмизартана / гидрохлоротиазида у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствует.

*Почечная гипертензия.* Существует повышенный риск тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности, если пациентам с двусторонним стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной почки применяют препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

*Почечная недостаточность и трансплантация почки.* Тельмизартан / гидрохлоротиазид противопоказано назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин) (см. Раздел «Противопоказания»). Отсутствует опыт при назначении препарата Телмиста Н, Телмиста HD пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или с недавно трансплантированной почкой. Существует небольшой опыт применения

препарата у пациентов со слабой и умеренной почечной недостаточностью, поэтому рекомендуется периодический мониторинг уровня калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке. У пациентов с нарушениями функции почек может возникнуть азотемия, связанная с тиазидными диуретиками.

*Снижение ОЦК.* Симптоматическая артериальная гипотензия, особенно после первой дозы, может возникать у пациентов с пониженным объемом жидкости и / или натрия вследствие диуретической терапии, солевых ограничений в диете, диареи или рвоты. Перед применением препарата Телмиста Н, Телмиста НD такие состояния необходимо корректировать.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-(РААС).*

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

Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискиреном не рекомендуется (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Фармакологические свойства»).

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

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

*Другие состояния, требующие стимуляции ренин-ангиотензин-.* У пациентов, сосудистый тонус которых и функция почек зависят главным образом от активности ренин-ангиотензин-(например у пациентов с застойной сердечной

недостаточностью или выраженной болезнью почек, включая стеноз почечной артерии), лечение другими лекарственными средствами, влияющими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может быть связано с острой артериальной гипотензией, гиперазотемией, олигурией или изредка - острой почечной недостаточностью (см. раздел «Побочные реакции»).

*Первичный альдостеронизм.* Пациенты с первичным альдостеронизмом целом не реагируют на антигипертензивные препараты, действующие путем блокады ренин-ангиотензиновой системы. Поэтому применение препарата Телмиста Н, Телмиста HD не рекомендуется.

*Стеноз аорты и митрального клапана, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия.* Как и в отношении других вазодилататоров, необходима особая осторожность при лечении пациентов со стенозом аорты и митрального клапана или обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

*Метаболическое и эндокринное действие.* Терапия тиазидами может уменьшить толерантность к глюкозе, тогда как у пациентов с диабетом, принимающих инсулин или антидиабетическое терапию и лечение телмисартаном, может возникнуть гипогликемия. Поэтому у этих пациентов следует контролировать уровень глюкозы в крови может возникнуть необходимость в коррекции дозы инсулина или противодиабетических препаратов. Во время терапии тиазидами может оказаться латентный сахарный диабет. Повышение уровня холестерина и триглицеридов связывают с диуретической терапией тиазидами; однако при применении препарата, содержащего 12,5 мг гидрохлоротиазида, наблюдали минимальное повышение уровня холестерина и триглицеридов или не наблюдали совсем. У некоторых пациентов, которые получают тиазидную терапию, может возникнуть гиперурикемия или явная подагра.

*Нарушение электролитного баланса.* Всем пациентам, которые получают терапию диуретиками, следует периодически определять уровень электролитов в сыворотке крови. Тиазиды, включая гидрохлоротиазид, могут привести к нарушению водно-солевого баланса (гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз), которые могут развиваться в случае одновременных диареи и рвоты. Признаками нарушения водно-солевого баланса является сухость во рту, жажда, слабость, вялость, сонливость, беспокойство,

боль в мышцах или судороги, мышечная утомляемость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и гастроинтестинальные нарушения, такие как тошнота и рвота ( см. раздел «Побочные реакции»).

*Гипокалиемия.* Несмотря на то, что в результате применения тиазидных диуретиков возможна гипокалиемия, сопутствующая терапия тельмизартаном может снизить гипокалиемию, вызванную диуретиками. Риск гипокалиемии наивысший у больных циррозом печени, у пациентов со значительным диурезом, у пациентов, применяющих неадекватные пероральные дозы электролитов, и у пациентов, получающих терапию кортикостероидами или АКТГ (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

*Гиперкалиемия.* Напротив, через антагонизм рецепторов ангиотензина II (AT1), вызванный тельмизартаном - компонентом препарата Телмиста Н, Телмиста HD, может возникнуть гиперкалиемия. Однако клинически значимая гиперкалиемия вследствие приема препарата Телмиста Н, Телмиста HD не была подтверждена документально, факторы риска развития гиперкалиемии включают почечную недостаточность и / или сердечную недостаточность и сахарный диабет. Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или заменители соли, содержащие калий, следует с осторожностью назначать одновременно с препаратом Телмиста Н, Телмиста HD (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз.* Нет доказательств, что Телмиста Н, Телмиста HD снижать или предотвращать гипонатриемии, вызванной диуретиками. Дефицит хлора в основном является слабым и обычно не требует лечения.

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

*Гипомагниемия.* Тиазиды продемонстрировали повышение выделения магния с мочой, что может привести к гипомагниемии (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Сорбит и лактоза.* Лекарственное средство содержит лактоза и сорбит. Поэтому пациентам с наследственной непереносимостью фруктозы и / или наследственными формами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

*Расовая принадлежность.* Как и при применении других антагонистов рецепторов ангиотензина II, телмисартан, вероятно, менее эффективен для снижения артериального давления у пациентов с темным цветом кожи, очевидно, из распространен низкий рениновой состояние в этой популяции больных с артериальной гипертензией.

*Другие.* Как и при применении любого другого антигипертензивного препарата, значительное снижение артериального давления у больных с ишемической кардиопатией или у пациентов с ишемией миокарда может привести к инфаркту миокарда или инсульта.

*Общие сведения.* Большая вероятность возникновения реакций гиперчувствительности к гидрохлоротиазида у пациентов с наличием аллергии или бронхиальной астмы, но больше это вероятно у пациентов с такими заболеваниями в анамнезе. Обострение или активация системной красной волчанки наблюдалась при применении тиазидных диуретиков, включая гидрохлоротиазид.

При применении тиазидных диуретиков наблюдались случаи реакций фоточувствительности (см. Раздел «Побочные реакции»). Если фотосенсибилизация возникают во время лечения рекомендуется прекратить применение препарата. Если считается необходимым повторное применение диуретиков, рекомендуется защищать открытые участки от воздействия солнца



или искусственного ультрафиолетового излучения.

*Острая миопия и вторичная глаукома.* Гидрохлоротиазид, как сульфонамид, может вызвать реакцию повышенной чувствительности и, как следствие, острую переходную миопией и острую закрытоугольной глаукомой.

Симптомы включают резкое начало падения остроты зрения или глазной боли и, как правило, наблюдаются от нескольких часов до недель после начала лечения. Нелеченная острая глаукома может привести к невозвратной потере зрения. Необходимо отменить лечение гидрохлоротиазидом как можно быстрее. Может возникнуть необходимость неотложного медицинского или хирургического лечения в случае если внутриглазное давление остается неконтролируемым. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфонамид или пенициллин в анамнезе.

*Препарат может влиять на результаты некоторых лабораторных анализов:*

- препарат может снижать уровень связанного с белками йода в плазме крови;
- лечение следует прекратить перед проведением лабораторного обследования для оценки функции паращитовидных желез;
- препарат способен повышать концентрацию свободного билирубина в сыворотке крови.

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

При управлении автомобилем и работе с механизмами необходимо учитывать, что при антигипертензивной терапии препаратом Телмиста Н, Телмиста HD может возникать головокружение или сонливость.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Беременность. Лекарственное средство противопоказано применять беременным или женщинам, планирующим беременность. Если во время лечения этим средством подтверждается беременность, его применение необходимо немедленно прекратить и заменить другим лекарственным средством, разрешенным к применению беременным.

Нет данных относительно применения комбинации тельмизартана / гидрохлоротиазида беременным.

Эпидемиологические доказательства риска тератогенности после применения ингибиторов при I триместра беременности окончательные; однако небольшое увеличение риска нельзя исключать.

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

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

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

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

применить другое лечение.

### Кормление грудью.

Поскольку отсутствует информация по применению препарата Телмиста Н, Телмиста HD во время кормления грудью, противопоказано принимать препарат в период кормления грудью следует отдать предпочтение альтернативной терапии с применением препаратов из более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Гидрохлоротиазид в незначительных количествах выделяется с грудным молоком. Тиазиды в высоких дозах, вызывая интенсивный диурез, могут подавлять образование грудного молока.

### Фертильность

Доклинические исследования не выявили влияния тельмизартана и гидрохлоротиазида на фертильность мужчин и женщин.

## **Способ применения и дозы**

### Дозировка

Препарат Телмиста Н, Телмиста HD назначают пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении отдельно тельмизартана. Перед переходом на лечение препаратом Телмиста Н, Телмиста HD следует определить дозу каждого из компонентов. Может быть рассмотрена непосредственная замена монотерапии на фиксированные комбинации.

Препарат Телмиста Н 40 можно назначать один раз в сутки пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении таблеток тельмизартана 40 мг.

Препарат Телмиста Н 80 можно назначать один раз в сутки пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении таблеток тельмизартана 80 мг.

Препарат Телмиста HD 80 можно назначать один раз в сутки пациентам, у которых артериальное давление недостаточно контролируется при применении препарата Телмиста Н 80, или пациентам, артериальное давление которых было ранее стабилизированным при применении тельмизартана и гидрохлоротиазида отдельно.

### Особые группы больных.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* Рекомендуется периодический мониторинг функции почек (см. Раздел «Особенности применения»).

Одновременное применение тельмизартана с алискиреном противопоказано больным с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) (см. Раздел «Противопоказания»).

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Для пациентов со слабыми и умеренными нарушениями функции печени суточная доза не должна превышать 40 мг / 12,5 мг. Препарат Телмиста Н, Телмиста HD не назначают пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Следует с осторожностью назначать тиазиды пациентам с нарушениями функции печени (см. Раздел «Особенности применения»).

*Пациенты пожилого возраста.* Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов пожилого возраста.

### Способ применения.

Следует принимать препарат Телмиста Н, Телмиста HD перорально один раз в сутки, запивая жидкостью, независимо от приема пищи.

### **Дети**

Не установлена безопасность и эффективность применения препарата Телмиста Н, Телмиста HD детям (в возрасте до 18 лет).

## **Передозировка**

Информация о передозировке тельмизартаном у людей ограничена. Степень удаления гидрохлоротиазида путем гемодиализа неизвестна.

*Симптомы.* Наиболее вероятными ожидаемыми проявлениями передозировки тельмизартана является артериальная гипотензия и тахикардия, также наблюдались брадикардия, головокружение, рвота, повышение креатинина сыворотки крови и острая почечная недостаточность. Передозировка гидрохлоротиазидом связано со снижением электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия) и обезвоживанием вследствие чрезмерного диуреза. Наиболее распространенными признаками и симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к спазму мышц и / или обострению сердечной аритмии, связанные с одновременным применением препаратов наперстянки или определенных антиаритмических препаратов.

*Лечение.* Тельмизартан не удаляется с помощью гемодиализа. Следует осуществлять тщательный мониторинг состояния пациентов. Лечение при возникновении симптомов передозировки должно быть симптоматическим и поддерживающим. Терапия зависит от времени приема таблетки и тяжести симптомов. Поддерживающие мероприятия включают индукцию рвоты и / или промывание желудка. При лечении передозировки может быть полезным применение активированного угля. Следует проводить мониторинг уровня электролитов и креатинина. При возникновении артериальной гипотензии пациента следует положить на спину и оказать помощь с применением солевых и объемных растворов.

## **Побочные реакции**

*Характеристика профиля безопасности.* Побочная реакция, которая наблюдалась часто - головокружение. Серьезный ангионевротический отек возможен редко ( $\geq 1 / 10000$  -  $< 1/1000$ ).

Частоту и характер сообщений о побочных реакциях для препарата Телмиста Н 80 можно сравнить с количеством сообщений для препарата Телмиста HD 80. Количество побочных эффектов не является дозозависимым и не имеет взаимосвязи с полом, возрастом или расой пациента.

#### Характеристика побочных реакций.

В соответствии с классом системы органов ниже приведены побочные реакции, выявленные в ходе клинических испытаний комбинации тельмизартана и гидрохлоротиазида, которые наблюдались чаще по сравнению с плацебо. Побочные реакции, которых нет в ходе исследований, но ожидаются во время лечения Телмиста Н, Телмиста HD и базируются на опыте применения тельмизартана или гидрохлоротиазида отдельно, также приведены ниже в отдельных подразделах.

Побочные реакции указанные по частоте возникновения: 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 ( $< 1/10000$ ), неизвестно (нельзя установить по имеющимся данным). Побочные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

#### *Инфекции и инвазии:*

редко - бронхит, фарингит, синусит.

#### *Со стороны иммунной системы:*

редко - усиление или активация системной красной волчанки<sup>1</sup>.

#### *Нарушение обмена веществ:*

нечасто - гипокалиемия

редко - гиперурикемия, гипонатриемия.

#### *Со стороны психики:*

нечасто - тревога;

редко - депрессия.

*Со стороны нервной системы:*

часто - головокружение

нечасто - обмороки, парестезии;

редко - бессонница, нарушение сна.

*Со стороны органов зрения:*

редко - нарушение зрения, преходящая нечеткость зрения.

*Со стороны вестибулярного аппарата:*

нечасто - вертиго.

*Со стороны сердца:*

нечасто - тахикардия, аритмия.

*Со стороны сосудов:*

нечасто - артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия.

*Со стороны дыхательной системы:*

нечасто - одышка;

редко - респираторный дистресс-синдром (включая пневмонит и отек легких).

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

нечасто - диарея, сухость во рту, метеоризм

редко - боль в животе, запор, диспепсия, рвота, гастрит.

*Со стороны гепатобилиарной системы:*

редко - нарушение функции печени / расстройства функции печинки<sup>2</sup>.

*Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки:*

редко - ангионевротический отек (в т.ч. с летальным исходом), эритема, зуд, сыпь, повышение потоотделения, крапивница.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:*

нечасто - боль в спине, судороги мышц, миалгия

редко - артралгия, судороги икроножных мышц, боль в ногах.

*Со стороны половой системы:*

нечасто - импотенция.

*Общие нарушения:*

нечасто - боль в грудной клетке

редко - симптомы, подобные гриппу, боль.

*Лабораторные данные:*

нечасто - повышение уровня мочевой кислоты в крови

редко - повышение уровня креатинина, повышение уровня КФК в крови, повышение уровня ферментов печени.

1 На основе постмаркетингового наблюдения.



2 См. раздел «Побочные реакции. Описание отдельных побочных реакций».

*Дополнительная информация по индивидуальным компонентам.*

Побочные реакции, которые наблюдались при применении отдельных компонентов, могут быть потенциальными побочными реакциями при применении препарата Телмиста Н, Телмиста HD, даже если они не наблюдались в ходе клинических испытаний.

*Тельмизартан.*

Побочные реакции возникали с одинаковой частотой у пациентов, принимавших плацебо и телмисартан. Ниже приведены дополнительные побочные реакции, о которых сообщалось в ходе клинических исследований монотерапии телмисартаном при артериальной гипертензии или у пациентов старше 50 лет с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.

*Инфекции и инвазии:*

нечасто - инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочеполового тракта (включая цистит);

редко - сепсис, в т.ч. с летальным исходом 3.

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:*

нечасто - анемия

редко - эозинофилия, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:*

редко - гиперчувствительность, анафилактические реакции.

*Нарушение обмена веществ:*

нечасто - гиперкалиемиа;

редко - гипокалиемиа (в диабетических пациентов).

*Со стороны сердца:*

нечасто - брадикардия.

*Со стороны нервной системы:*

неизвестно - сонливость.

*Со стороны дыхательной системы:*

нечасто - кашель;

очень редко - интерстициальное заболевание легких 3.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

редко - дискомфорт в желудке.

*Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки:*

редко - экзема, медикаментозный дерматит, токсический дерматит.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:*

редко - артроз, боль в сухожилиях.

*Со стороны мочевыделительной системы:*

нечасто - почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность).

*Общие нарушения:*

нечасто - астения.

*Лабораторные данные:*

редко - снижение уровня гемоглобина.

3 См. раздел «Побочные реакции. Описание отдельных побочных реакций».

*Гидрохлоротиазид.*

Гидрохлоротиазид может вызвать или усилить гиповолемию, которая может привести к электролитному дисбалансу (см. Раздел «Особенности применения»).

Ниже приведены побочные реакции, возникавшие с неизвестной частотой при монотерапии гидрохлоротиазидом.

*Инфекции и инвазии:*

неизвестно - сиаладенит.

*Со стороны кровеносной и лимфатической систем:*

неизвестно - апластическая анемия, гемолитическая анемия, угнетение костного мозга, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

*Со стороны иммунной системы:*

неизвестно - анафилактические реакции, анафилактический шок, гиперчувствительность.

*Со стороны эндокринной системы:*

неизвестно - потеря контроля над диабетом, снижение глюкозотолерантности, что может привести манифестацию латентного сахарного диабета.

*Нарушение обмена веществ:*

неизвестно - анорексия, потеря аппетита, электролитный дисбаланс, гиперхолестеролемиа, гипергликемия, гиповолемиа, гипомагниемия, гиперкальциемия, гипохлоремический алкалоз, что может индуцировать печеночную энцефалопатию или печеночную кому (что вероятно у пациентов с циррозом печени), гиперурикемия, что может провоцировать подагрические приступы у пациентов с асимптомным течением заболевания.

*Со стороны психики:*

неизвестно - беспокойство, дезориентация, сонливость, нервозность, изменения настроения.

*Со стороны нервной системы:*

неизвестно - легкое головокружение, головная боль, судороги, спутанность сознания.

*Со стороны органов зрения:*

неизвестно - ксантопсия, острая миопия, острая глаукома.

*Со стороны сосудов:*

неизвестно - некротический васкулит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

неизвестно - панкреатит, дискомфорт в желудке, чувство жажды, тошнота.

*Со стороны гепатобилиарной системы:*

неизвестно - гепатоцеллюлярная желтуха, холестатическая желтуха, холецистит.

*Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки:*

неизвестно - синдром, подобный красной волчанки, фотосенсибилизация, кожный васкулит, токсический эпидермальный некролиз, пурпура, синдром Стивенса-Джонсона.

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:*

неизвестно - слабость.

*Со стороны мочевыделительной системы:*

неизвестно - интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, глюкозурия, почечная недостаточность.

*Со стороны репродуктивных органов и молочных желез:*

неизвестно - половые расстройства.

*Общие нарушения:*

неизвестно - лихорадка.

*Лабораторные данные:*

неизвестно - повышение уровня триглицеридов.

Описание отдельных побочных реакций.

Нарушение функции печени / расстройства функции печени. Большинство случаев нарушения функции печени / расстройства функции печени, о которых

сообщалось в постмаркетинговый период при применении телмизартана, наблюдались у пациентов японской национальности. Последние более склонны к этим побочным реакциям.

*Сепсис.* В ходе исследования среди пациентов, принимавших телмисартан, наблюдался высокий уровень случаев сепсиса, чем среди тех, кто получал плацебо. Это может быть как случайностью, так и признаком процесса, суть которого пока неизвестна.

*Интерстициальное заболевание легких.* О случаях интерстициального заболевания легких, связанного с приемом телмизартана, сообщалось в ходе постмаркетингового применения. Однако были установлены причинно-следственные связи.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях. Сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важно. Это позволит продолжать мониторинг соотношения пользы / риска. Медицинским работникам нужно сообщать о подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями законодательства.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° C в оригинальной упаковке для защиты от действия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 7 таблеток в блистере, по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

КРКА, д.д., Ново место, Словения/ KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

**Источник инструкции**

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