

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕЛМИСТА® Н таблетки 40 мг/12,5 мг, 80 мг/12,5 мг и 80 мг/25 мг
Telmisartan/hydrochlorothiazide

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Активные ингредиенты:

1 таблетка 40 мг/12,5 мг содержит 40 мг телмисартана и 12,5 мг гидрохлортиазида.

1 таблетка 80 мг/12,5 мг содержит 80 мг телмисартана и 12,5 мг гидрохлортиазида.

1 таблетка 80 мг/25 мг содержит 80 мг телмисартана и 25 мг гидрохлортиазида.

Вспомогательные вещества с известным действием:

1 таблетка 40 мг/12,5 мг содержит 57 мг лактозы (в виде моногидрата) и 147,04 мг сорбитола (Е420).

1 таблетка 80 мг/12,5 мг содержит 114 мг лактозы (в виде моногидрата) и 294,08 мг сорбитола (Е420).

1 таблетка 80 мг/25 мг содержит 114 мг лактозы (в виде моногидрата) и 294,08 мг сорбитола (Е420).

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки 40 мг/12,5 мг: Овальные, двояковыпуклые, двухслойные таблетки от белого до почти белого или розовато-белого цвета с одной стороны и розового цвета с вкраплениями светло-розового и темно-розового цвета с другой стороны.

Таблетки 80 мг/12,5 мг: Овальные, двояковыпуклые, двухслойные таблетки от белого до почти белого или розовато-белого цвета с одной стороны и розового цвета с вкраплениями светло-розового и темно-розового цвета с другой стороны.

Таблетки 80 мг/25 мг: Овальные, двояковыпуклые, двухслойные таблетки от белого до желтовато-белого цвета с одной стороны и желтого цвета с вкраплениями светло-желтого и темно-желтого цвета с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии.

Препарат с фиксированной комбинацией доз Телмиста Н (40 мг телмисартана / 12,5 мг гидрохлортиазида и 80 мг телмисартана / 12,5 мг гидрохлортиазида) показан взрослым, у которых артериальное давление недостаточно контролируется одним телмисартаном.

Препарат с фиксированной комбинацией доз Телмиста Н (телмисартан 80 мг / гидрохлортиазид 25 мг) показан взрослым, у которых артериальное давление недостаточно контролируется препаратом Телмиста Н таблетки 80 мг / 12,5 мг (80 мг телмисартана / 12,5 мг гидрохлортиазида) или

взрослым, у которых артериальное давление стабилизировано на фоне приема телмисартана и гидрохлортиазида в виде отдельных препаратов.

НД РБ
9453 - 2020

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Телмиста Н назначается пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля артериального давления (АД) при монотерапии телмисартаном. Чтобы подобрать нужную дозировку фиксированной комбинации препарата Телмиста Н, рекомендуется сначала подобрать дозы телмисартана и гидрохлортиазида в виде отдельных препаратов. Можно также переходить на прием Телмиста Н сразу после монотерапии, если это клинически оправдано.

Телмиста Н таблетки 40 мг/12,5 мг назначается в дозе 1 таблетка в сутки пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля АД приемом только телмисартана 40 мг/сутки.

Телмиста Н таблетки 80 мг/12,5 мг назначается в дозе 1 таблетка в сутки пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля АД приемом только телмисартана 80 мг/сутки.

Телмиста Н таблетки 80 мг/25 мг назначается в дозе 1 таблетка в сутки пациентам, у которых не удается достичь адекватного контроля АД приемом Телмиста Н 80 мг/12,5 мг, или пациентам, после стабилизации артериального давления на фоне приема телмисартана и гидрохлортиазида в виде отдельных препаратов.

Нарушение функции почек

Рекомендуется регулярно контролировать показатели функции почек (см. раздел 4.4).

Нарушение функции печени

При нарушениях функции печени легкой или умеренной степени тяжести суточная доза не должна превышать 1 таблетку 40 мг/12,5 мг один раз в сутки. Препарат Телмиста Н не показан к применению при тяжелых нарушениях функции печени. При нарушении функции печени следует с осторожностью назначать тиазидные диуретики (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность Телмиста Н у детей и подростков до 18 лет не установлены. Соответствующие данные отсутствуют.

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, один раз в день, запивая жидкостью, независимо от приема пищи.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активным веществам или вспомогательным веществам препарата, перечисленным в разделе 6.1;
- повышенная чувствительность к другим производным сульфонамида (гидрохлортиазид относится к производным сульфонамида);
- второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4. и 4.6);
- холестаз и обструкция желчевыводящих путей;
- тяжелые нарушения функции печени;
- выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия;
- Одновременное применение Телмиста Н с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5. и 5.1).

Беременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует использовать во время беременности. Если продолжение терапии антагонистом рецептора ангиотензина II не считается необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Когда диагностируется беременность, прием препаратов данной группы следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Нарушения функции печени

Препарат не следует назначать пациентам с холестазом, обструкцией желчевыводящих путей или тяжелой печеночной недостаточностью (см. раздел 4.3), поскольку телмисартан выводится преимущественно с желчью. У таких пациентов можно ожидать снижение печеночного клиренса телмисартана.

Кроме того, препарат Телмиста Н с осторожностью назначают при нарушениях функции печени или прогрессирующем заболевании печени, поскольку даже незначительные нарушения водно-электролитного баланса могут спровоцировать развитие печеночной комы у этих пациентов. Опыт клинического применения Телмиста Н при нарушениях функции печени отсутствует.

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, получающих лечение препаратами, которые оказывают действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушение функции почек и состояния после трансплантации почки

Препарат Телмиста Н не следует назначать при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3). Опыт применения Телмиста Н у пациентов, недавно перенесших пересадку почки, отсутствует. Поскольку опыт применения Телмиста Н при легких и умеренных нарушениях функции почек ограничен, у таких пациентов во время лечения рекомендуется регулярно контролировать уровень калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. При приеме тиазидных диуретиков пациентами с нарушением функции почек может развиваться азотемия.

Внутрисосудистая гиповолемия

Симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата, может наблюдаться у пациентов со сниженными ОЦК (например, вследствие интенсивной терапии диуретиками, диеты с пониженным содержанием соли, диареи или рвоты) и/или концентрацией натрия. Перед приемом препарата должна быть проведена коррекция данных состояний.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия двойной блокадой РААС считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под специальным наблюдением и при частом тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Прочие состояния, связанные со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

У пациентов с зависимостью сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или сопутствующим заболеванием почек, включая стеноз почечных

артерий), лечение препаратами, влияющими на данную систему, может быть ассоциировано с острой артериальной гипотензией, гиперазотемией, олигурией или, в редких случаях, острой почечной недостаточностью (см. раздел 4.8.).

Первичный альдостеронизм

Применение гипотензивных препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензиновую систему, как правило, не эффективно у пациентов с первичным альдостеронизмом. Назначение Телмиста Н данной категории пациентов не рекомендовано.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Как и в случае с другими вазодилататорами препарат следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом аортального или митрального клапанов, или с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

Влияние на обмен веществ и эндокринную систему

Тиазидные диуретики могут нарушать толерантность к глюкозе; телмисартан, наоборот, может вызывать гипогликемию у больных сахарным диабетом, получающих инсулин или антидиабетические препараты. В связи с этим следует регулярно контролировать уровень глюкозы в крови и, при необходимости, изменять дозу инсулина или антидиабетических препаратов. На фоне применения тиазидов может манифестировать латентный сахарный диабет.

Прием тиазидных диуретиков связывают с увеличением уровня холестерина и триглицеридов, однако при лечении дозой гидрохлортиазида 12,5 мг, содержащейся в препарате Телмиста Н, сообщалось об отсутствии или минимальной выраженности подобных эффектов. У некоторых пациентов тиазидные диуретики могут провоцировать развитие гиперурикемии или манифестной формы подагры.

Электролитный дисбаланс

Как и в случае с другими диуретиками, необходимо регулярно контролировать уровень электролитов в сыворотке крови.

Гидрохлортиазид и другие тиазидные диуретики могут вызывать нарушения водно-электролитного равновесия (включая, гипокалиемию, гипонатриемию, гипохлоремический алкалоз). Предупреждающими симптомами водно-электролитного дисбаланса являются сухость во рту, жажда, астения, заторможенность, сонливость, беспокойство, боли или судороги в мышцах, мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и желудочно-кишечные нарушения (тошнота или рвота) (см. раздел 4.8).

- Гипокалиемия

Хотя гипокалиемия может развиваться на фоне приема тиазидных диуретиков, сопутствующее применение телмисартана уменьшает выраженность гипокалиемии, вызванной тиазидными диуретиками. Риск гипокалиемии возрастает у пациентов с сопутствующим циррозом печени, с повышенным диурезом, у пациентов, недополучающих электролиты с пищей, при сопутствующем применении глюкокортикостероидов или препаратов адренокортикотропного гормона (АКТГ) (см. раздел 4.5).

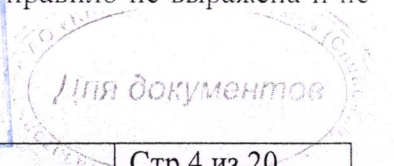
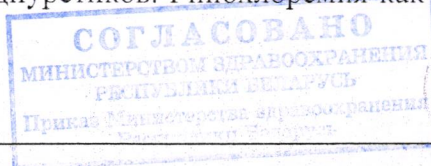
- Гиперкалиемия

В свою очередь, телмисартан в составе Телмиста Н может вызывать гиперкалиемию, связанную с антагонистической активностью по отношению к рецепторам ангиотензина II (AT1). Хотя клинически значимых случаев гиперкалиемии при приеме Телмиста Н не зарегистрировано, к факторам риска гиперкалиемии относят сахарный диабет, почечную и/или сердечную недостаточность. При терапии препаратом Телмиста Н следует с осторожностью использовать калийсберегающие диуретики, препараты калия или калийсодержащие заменители соли (см. раздел 4.5).

- Гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз

Нет сведений о том, что препарат Телмиста Н способен уменьшать или предотвращать гипонатриемию, вызванную применением диуретиков. Гипохлоремия как правило не выражена и не требует коррекции.

- Гиперкальциемия



Даже при отсутствии нарушений кальциевого обмена в анамнезе тиазидные диуретики могут снижать выведение кальция с мочой, а также вызывать временное незначительное повышение уровня кальция в сыворотке крови. Выраженная гиперкальциемия может свидетельствовать о скрытом течении гиперпаратиреоза. В таком случае следует прекратить прием тиазидных диуретиков до определения функционального статуса паращитовидных желез.

- Гипомагниемия

Установлено, что тиазидные диуретики увеличивают выведение магния с мочой, что может приводить к гипомагниемии (см. раздел 4.5).

Лактоза, сорбитол и натрий

Препарат содержит лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или нарушением всасывания глюкозы и галактозы не должны принимать это лекарственное средство.

Каждая таблетка Телмиста Н 40 мг/12,5 мг содержит 147,04 мг сорбитола, что эквивалентно 5 мг/кг/сут при массе тела 29,8 кг. Необходимо принимать во внимание аддитивный эффект сопутствующих препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), и потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных средствах для перорального применения может влиять на биодоступность других принимаемых одновременно лекарственных средств для перорального применения.

Каждая таблетка Телмиста Н 80 мг / 12,5 мг содержит 294,08 мг сорбитола, что эквивалентно 5 мг/кг/сутки при массе тела 58,8 кг. Необходимо принимать во внимание аддитивный эффект сопутствующих препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), и потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных средствах для перорального применения может влиять на биодоступность других принимаемых одновременно лекарственных средств для перорального применения. Пациенты весом 58,8 кг или менее с наследственной непереносимостью фруктозы (HFI) не должны принимать этот лекарственный препарат.

Каждая таблетка Телмиста Н 80 мг/25 мг содержит 294,08 мг сорбитола, что эквивалентно 5 мг/кг/сутки при массе тела 58,8 кг. Необходимо принимать во внимание аддитивный эффект сопутствующих препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), и потребление сорбитола (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола в лекарственных средствах для перорального применения может влиять на биодоступность других принимаемых одновременно лекарственных средств для перорального применения. Пациенты весом 58,8 кг или менее с наследственной непереносимостью фруктозы (HFI) не должны принимать этот лекарственный препарат.

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетке, то есть, по существу, не содержит натрия.

Этнические особенности

Так же, как и другие антагонисты рецепторов ангиотензина II, телмисартан оказывает менее выраженный гипотензивный эффект у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас, возможно, из-за более высокой распространенности состояний с низким содержанием ренина у данной категории пациентов, страдающих гипертензией.

Прочее

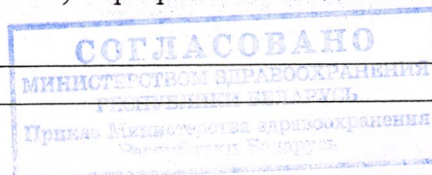
Как и в случае с другими гипотензивными препаратами, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемической болезнью сердца может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульту.

Общие сведения

Реакции повышенной чувствительности к гидрохлортиазиду могут возникать и в отсутствие отягощенного аллергического анамнеза или бронхиальной астмы, но чаще они развиваются именно у пациентов с аллергическими реакциями или бронхиальной астмой в анамнезе. При лечении тиазидными диуретиками, в том числе, гидрохлортиазидом, сообщалось о случаях обострения или активации системной красной волчанки (СКВ).

Кроме того, имеются сообщения о развитии реакций светочувствительности на фоне лечения тиазидными диуретиками (см. раздел 4.8). При развитии подобной реакции следует прекратить ле-

13.10.2022



Стр 5 из 20

Для документов

чение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать открытые поверхности тела от солнца или искусственного УФ-излучения.

Хориоидальный выпот, острая миопия и закрытоугольная глаукома

Гидрохлортиазид, являющийся производным сульфонамида, способен вызывать идиосинкразическую реакцию, приводящую к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, острой транзиторной миопии и закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают внезапное снижение зрения или боль в глазных яблоках спустя несколько часов или недель после начала приема препарата. При отсутствии лечения закрытоугольная глаукома может приводить к полной потере зрения. Основной лечебной мерой является немедленное прекращение приема гидрохлортиазида. Если после этого сохраняется повышение внутриглазного давления, следует своевременно начать консервативное лечение или провести хирургическое вмешательство. Фактором риска развития закрытоугольной глаукомы при лечении гидрохлортиазидом является аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Немеланомный рак кожи

В двух эпидемиологических исследованиях на основании данных Датского национального регистра онкологических заболеваний, был выявлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (НМРК) (базальноклеточной карциномы (БКК) и плоскоклеточной карциномы (ПСК)) после применения повышенных суммарных доз гидрохлортиазида. Фотосенсибилизирующее действие гидрохлортиазида может расцениваться как возможный механизм развития НМРК.

Пациентов, принимающих гидрохлортиазид, следует проинформировать о риске развития НМРК, необходимости регулярной проверки кожных покровов на наличие новых очагов и необходимости незамедлительно сообщать о любых подозрительных новообразованиях на коже. Для снижения риска развития рака кожи пациентам следует сообщить о возможных профилактических мерах, таких как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей, а в случае воздействия необходимо применять адекватную защиту кожных покровов. Необходимо в кратчайшие сроки обследовать подозрительные поражения кожных покровов, включая гистологическое исследование биопсийного материала. У пациентов, ранее перенесших НМРК, также может потребоваться пересмотреть необходимость применения гидрохлортиазида (см. раздел 4.8).

Острые поражения дыхательных путей

Сообщалось об очень редких тяжелых случаях острых поражений дыхательных путей, наблюдавшихся после приема гидрохлортиазида, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Отек легких, как правило, развивался в течение нескольких минут или часов после приема гидрохлортиазида. Первоначальные симптомы включали одышку, лихорадку, нарушение функции легких и гипотензию. При подозрении на ОРДС следует отменить препарат Телмиста Н и назначить соответствующее лечение. Гидрохлортиазид не следует назначать пациентам с ОРДС после приема гидрохлортиазида в анамнезе.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Литий

Обратимое повышение сывороточных концентраций лития и токсичность были зарегистрированы при одновременном приеме с ингибиторами АПФ. Редкие случаи были также зарегистрированы с антагонистами рецепторов ангиотензина II (включая Телмиста Н). Совместное применение лития и препарата Телмиста Н не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если эта комбинация считается необходимой, рекомендуется тщательный мониторинг уровня лития в сыворотке.

Лекарственные средства, вызывающие усиленное выведение калия и гипокалиемию (другие диуретики, выводящие калий, слабительные, глюкокортикостероиды, препараты АКТГ, амфотерицин, карбенексолол, пенициллин G натриевая соль, салициловая кислота и ее производные).

При одновременном назначении вышеуказанных препаратов и комбинации телмисартан/ гидрохлортиазид следует регулярно контролировать уровень калия в плазме крови, поскольку возможно усиление калийуретического эффекта гидрохлортиазида (см. раздел 4.4).

Препараты, способствующие повышению уровня калия в крови или развитию гиперкалиемии (ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители соли, циклоспорин и другие препараты, как гепарин натрия).

При одновременном назначении вышеуказанных препаратов и комбинации телмисартан/гидрохлортиазид следует регулярно контролировать уровень калия в плазме крови. Опыт применения других препаратов, снижающих активность РААС, свидетельствует о том, что сочетание вышеуказанных средств может привести к повышению уровня калия крови. В связи с этим подобные комбинации не рекомендуются (см. раздел 4.4).

Препараты, эффект которых изменяется при колебаниях уровня калия в крови

При одновременном назначении препарата Телмиста Н и препаратов, эффект которых изменяется на фоне колебаний уровня калия в крови (например, гликозиды наперстянки, антиаритмические препараты), следует регулярно контролировать уровень калия в сыворотке крови и следить за изменениями на ЭКГ. Это же относится к случаям, когда Телмиста Н применяется в сочетании с препаратами, вызывающими полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» (в том числе, антиаритмические средства), где гипокалиемия является предрасполагающим фактором развития тахикардии типа «пируэт»:

- антиаритмические средства класса IA (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид)
- антиаритмические средства класса III (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- некоторые антипсихотические средства (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифторперазин, циамамазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол и дроперидол)
- другие препараты (бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин для в/в введения, галофантин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин для в/в введения).

Гликозиды наперстянки

Гипокалиемия или гипوماгнемия, вызванная тиазидными диуретиками способствует возникновению дигиталис-индуцированной аритмии (см. раздел 4.4).

Дигоксин

При приеме телмисартана совместно с дигоксином, наблюдалось среднее увеличение пика концентрации дигоксина в плазме (49%) и остаточной концентрации (20%). В начале терапии, при коррекции доз или отмене телмисартана необходимо контролировать уровень дигоксина, чтобы поддерживать уровни в терапевтическом диапазоне.

Другие антигипертензивные препараты

Телмисартан может повышать гипотензивный эффект других антигипертензивных лекарственных средств.

Результаты клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как гипотония, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1).

Противодиабетические средства (инсулин и противодиабетические препараты, принимаемые перорально)

Может потребоваться коррекция дозы противодиабетического средства (см. раздел 4.4).

Метформин

Метформин назначают с осторожностью из-за риска развития почечной недостаточности с лактацидозом на фоне приема гидрохлортиазида.

Холестирамин и колестиполовые смолы

В присутствии анионно-обменных смол всасывание гидрохлортиазида нарушается.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

НПВС (т.е. ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозировках, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) могут ослаблять диуретический, натрийуретический и антигипертен-

живный эффекты тиазидных диуретиков, а также гипотензивное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II.

У некоторых пациентов с нарушениями функции почек (при обезвоживании или у пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек) применение антагонистов рецепторов ангиотензина II с ингибиторами циклооксигеназы может привести к более выраженным нарушениям почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, которая обычно обратима. Поэтому данные комбинации следует назначать с осторожностью, особенно, пожилым пациентам. При назначении комбинированной терапии и далее на фоне лечения необходима адекватная гидратация и регулярный контроль функции почек.

В одном из исследований наблюдали повышение показателей AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза при одновременном применении телмисартана и рамиприла. Клиническая значимость этих результатов не установлена.

Прессорные амины (например, норадреналин)

Эффект прессорных аминов может ослабляться.

Недеполяризующие релаксанты скелетных мышц (например, тубокурарин)

Гидрохлортиазид может усиливать эффект недеполяризующих релаксантов скелетных мышц.

Противоподагрические средства (например, пробенецид, сульфинпиразон, аллопуринол)

Поскольку гидрохлортиазид повышает уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, может потребоваться коррекция дозы урикозурических препаратов, в частности, повышение дозы пробенецида и сульфинпиразона. При одновременном назначении тиазидных диуретиков может повышаться частота реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.

Соли кальция

Тиазидные диуретики могут снижать выведение кальция и за счет этого повышать его уровень в сыворотке крови. При необходимости назначения добавок кальция или кальцийсберегающих лекарственных средств (например, терапия витамином D), следует контролировать уровни кальция в сыворотке и соответственно корректировать дозу кальция.

Бета-блокаторы и диазоксид

Тиазидные диуретики могут усиливать гипергликемический эффект бета-блокаторов и диазоксида.

Антихолинергические препараты (например, атропин, бипериден) могут увеличивать биодоступность тиазидных диуретиков, снижая двигательную активность ЖКТ и скорость опорожнения желудка.

Амантадин

Тиазидные диуретики могут увеличивать риск побочных реакций, вызванных амантадином.

Цитотоксические препараты (например, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидные диуретики могут снижать выведение этих препаратов с мочой, усиливая таким образом их миелосупрессивный эффект.

Исходя из фармакологических свойств следующих лекарственных средств, они могут усиливать гипотензивное действие всех антигипертензивных средств, включая телмисартан: баклофен, амифостин.

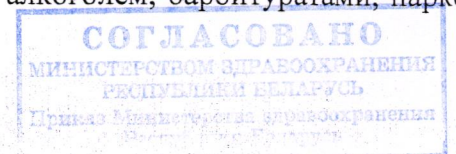
Кроме того, ортостатическая гипотензия может усугубляться алкоголем, барбитуратами, наркотиками или антидепрессантами.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение АРА-II не рекомендуется в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение АРА-II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Данные по применению препарата Телмиста Н беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).



Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не может быть исключено. Контролируемые эпидемиологические данные, связанные с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют, однако для данного класса препаратов может существовать аналогичный риск. Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену антагонистов рецепторов ангиотензина II на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием антагонистов рецепторов ангиотензина II должен быть прекращен незамедлительно, и, при необходимости, назначена иная терапия. При применении антагонистов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). В случае если прием антагонистов рецепторов ангиотензина II осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа плода. Новорожденные, матери которых принимали указанные препараты, должны находиться под пристальным наблюдением для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Имеется ограниченный опыт применения гидрохлортиазида в период беременности, особенно в течение первого триместра. Исследования на животных являются недостаточными. Гидрохлортиазид проникает через плаценту. Основываясь на фармакологическом механизме действия гидрохлортиазида, применение его во втором и третьем триместре беременности может нарушить фето-плацентарную перфузию и привести к таким последствиям для плода и новорожденного, как желтуха, нарушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлортиазид не следует назначать для лечения отеков при беременности, артериальной гипертензии и преэклампсии беременных, поскольку он не эффективен при этих состояниях и может вызывать уменьшение объема плазмы крови и гипоперфузию плаценты. Также не рекомендуется назначать препарат для лечения эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением редких случаев, когда альтернативная терапия невозможна.

Грудное вскармливание

Данные о применении препарата Телмиста Н в период лактации отсутствуют. Препарат не рекомендован данной категории пациентов. В период кормления грудью предпочтительно назначить альтернативное лечение с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Гидрохлортиазид в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Тиазидные диуретики в больших дозах могут вызвать увеличение диуреза и подавление лактации. Применение препарата Телмиста Н в период грудного вскармливания не рекомендовано. При необходимости лечения препаратом Телмиста Н при грудном вскармливании следует использовать наименьшую возможную дозу препарата.

Фертильность

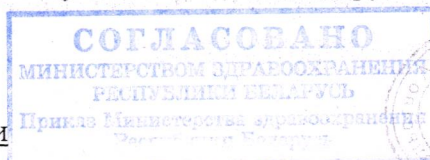
В доклинических исследованиях какое-либо воздействие телмисартана и гидрохлортиазида на мужскую или женскую фертильность не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Телмиста Н может влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. При приеме препарата Телмиста Н могут возникать головокружение или сонливость.

4.8 Нежелательные реакции

Суммарный профиль безопасности



Наиболее частой нежелательной реакцией является головокружение. В редких случаях ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$) возможно возникновение тяжелого ангионевротического отека.

Общая частота нежелательных реакций при приеме Телмиста Н была сопоставима с регистрируемой в рандомизированных контролируемых исследованиях с участием 1471 пациентов, получавших монотерапию телмисартаном (636) или телмисартан с гидрохлортиазидом (835). Общая частота и характеристика нежелательных реакций, зарегистрированных при лечении комбинацией телмисартана и гидрохлортиазида с дозировкой 80 мг/25 мг, была сравнима с таковой при назначении дозировки 80 мг/12,5 мг. Частота нежелательных реакций не зависела от дозы и не коррелировала с полом, возрастом и расовой принадлежностью пациентов.

Перечень побочных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные во всех клинических испытаниях и встречающиеся чаще ($p \leq 0,05$) с телмисартаном/гидрохлортиазидом, чем с плацебо, представлены ниже для отдельных систем органов. Нежелательные реакции, которые, как известно, возникают при приеме каждого компонента препарата по отдельности, но которые не были замечены в клинических испытаниях, могут возникнуть во время приема Телмиста Н.

Классификация частоты нежелательных реакций: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

В пределах группы по частоте нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Инфекции и инвазии

Редкие: бронхит, фарингит, синусит

Со стороны иммунной системы

Редкие: обострение или активация системной красной волчанки¹

Нарушения метаболизма и питания

Нечастые: гипокалиемия

Редкие: гипергликемия, гипонатриемия

Психические нарушения

Нечастые: тревожность

Редкие: депрессия

Со стороны нервной системы

Частые: головокружение

Нечастые: обморок, парестезия

Редкие: бессонница, нарушения сна

Со стороны органа зрения

Редкие: нарушения зрения, помутнение зрения

Со стороны органа слуха и лабиринта

Нечастые: вертиго

Нарушения со стороны сердца

Нечастые: тахикардия, аритмия

Нарушения со стороны сосудов

Нечастые: гипотензия, ортостатическая гипотензия

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: диспноэ

Редкие: дыхательная недостаточность (в том числе, на фоне пневмонита и отека легких)

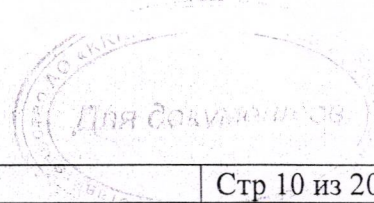
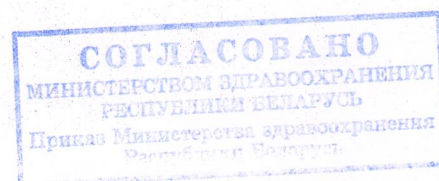
Со стороны ЖКТ

Нечастые: диарея, сухость во рту, метеоризм

Редкие: абдоминальная боль, запоры, диспепсия, рвота, гастрит

Со стороны гепатобилиарной системы

Редкие: нарушение функции печени/заболевания печени²



Со стороны кожи и подкожных тканей

Редкие: ангионевротический отек (в т.ч. с фатальным исходом), эритема, зуд, сыпь, гипергидроз, крапивница

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Нечастые: боль в спине, спазмы мышц, миалгия

Редкие: артралгия, мышечные судороги, боли в конечностях

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

Нечастые: эректильная дисфункция

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Нечастые: боль в груди

Редкие: гриппоподобный синдром, боль

Влияние на результаты исследований

Нечастые: повышение уровня мочевой кислоты в крови

Редкие: повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение активности печеночных ферментов

¹ На основании сообщений, полученных в период пострегистрационного применения препарата

² Подробное описание см. в подразделе «Описание отдельных случаев нежелательных реакций».

Дополнительная информация по действующим веществам

При приеме препарата Телмиста Н могут возникать нежелательные реакции, описанные при назначении монотерапии телмисартаном и гидрохлортиазидом, но не зарегистрированные в ходе клинических исследований с данным препаратом.

Телмисартан

Нежелательные реакции в группах плацебо и телмисартана были сопоставимы по частоте.

Общая частота нежелательных реакций при приеме телмисартана в условиях плацебо-контролируемых исследований, как правило была сопоставима с плацебо (41,4% и 43,9% соответственно). Далее приводятся данные по всем клиническим исследованиям среди пациентов с артериальной гипертензией, принимавших телмисартан, а также среди пациентов 50 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Инфекции и инвазии

Нечастые: инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, в том числе, цистит

Редкие: сепсис, в том числе, с летальным исходом³

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечастые: анемия

Редкие: эозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения со стороны иммунной системы

Редкие: повышенная чувствительность, анафилактические реакции

Нарушения питания и обмена веществ

Нечастые: гиперкалиемия

Редкие: гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)

Нарушения со стороны сердца

Нечастые: брадикардия

Нарушения со стороны нервной системы

Редкие: сонливость

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

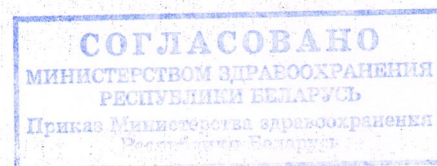
Нечастые: кашель

Очень редкие: интерстициальное заболевание легких³

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Редкие: неприятные ощущения в области желудка

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей



Редкие: экзема, лекарственный дерматит, токсидермия

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Редкие: артроз, боль в сухожилиях

Нарушения со стороны мочевыделительной системы

Нечастые: нарушение функции почек (в том числе, острая почечная недостаточность)

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Нечастые: астения

Влияние на результаты исследований

Редкие: снижение уровня гемоглобина

³ Подробное описание см. в подразделе «Описание отдельных случаев нежелательных реакций».

Гидрохлортиазид

Гидрохлортиазид может вызвать или усугубить гиповолемию, что в свою очередь может привести к нарушениям электролитного баланса (см. раздел 4.4).

При монотерапии гидрохлортиазидом зафиксированы следующие нежелательные реакции, частота которых не установлена:

Инфекции и инвазии

Частота неизвестна: сиалоаденит

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)

Частота неизвестна: немеланомный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома)

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редкие: тромбоцитопения (иногда с пурпурой)

Частота неизвестна: апластическая анемия, гемолитическая анемия, недостаточность костного мозга, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Нарушения со стороны иммунной системы

Частота неизвестна: анафилактические реакции, повышенная чувствительность

Нарушения со стороны эндокринной системы

Частота неизвестна: неадекватный контроль сахарного диабета

Нарушения питания и обмена веществ

Частые: гипомагниемия

Редкие: гиперкальциемия

Очень редкие: гипохлоремический алкалоз

Частота неизвестна: анорексия, снижение аппетита, нарушения баланса электролитов, гиперхolestеринемия, гипергликемия, гиповolemия

Нарушения со стороны психики

Частота неизвестна: беспокойство

Нарушения со стороны нервной системы

Редкие: головная боль

Частота неизвестна: головокружение

Нарушения со стороны органа зрения

Частота неизвестна: ксантопсия, хориоидальный выпот, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома

Нарушения со стороны сосудов

Частота неизвестна: некротизирующий васкулит

Заболевания органов дыхания, грудной клетки и средостения

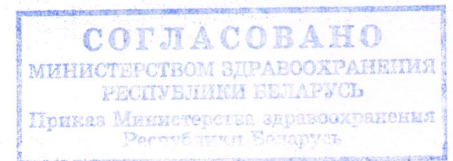
Очень редкие: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Частые: тошнота

Частота неизвестна: панкреатит, неприятные ощущения в области желудка

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей



Частота неизвестна: гепатоцеллюлярная желтуха, холестатическая желтуха

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Частота неизвестна: волчаночноподобный синдром, реакции светочувствительности, кожный васкулит, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани

Частота неизвестна: слабость

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

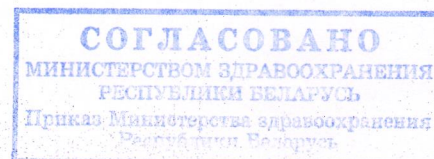
Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, глюкозурия

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Частота неизвестна: пирексия

Влияние на результаты исследований

Частота неизвестна: повышение уровня триглицеридов в крови



Описание отдельных нежелательных реакций:

Нарушения функции печени / заболевание печени

Случаи нарушения функции печени /заболевания печени в период пострегистрационного применения телмисартана чаще всего возникали у японцев, которые более подвержены подобным нежелательным реакциям.

Сепсис

В ходе исследования PROfESS наблюдалась повышенная частота возникновения сепсиса на фоне применения телмисартана (по сравнению с плацебо). В настоящее время неизвестно, являлось ли это случайным совпадением или было обусловлено неустановленными механизмами действия (см. раздел 5.1).

Интерстициальное заболевание легких

В ходе пострегистрационного применения телмисартана сообщалось о случаях развития интерстициального заболевания легких во время приема препарата, однако причинно-следственная связь не установлена.

Немеланомный рак кожи

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдается совокупная дозозависимая связь между гидрохлортиазидом и немеланомным раком кожи (см. также разделы 4.4 и 5.1).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

4.9 Передозировка

Клинические данные по передозировке телмисартана у людей ограничены. Степень удаления гидрохлортиазида при проведении гемодиализа не установлена.

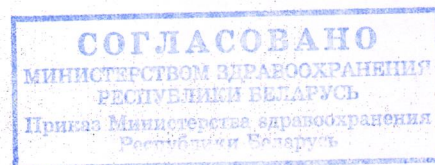
Симптомы

Наиболее выраженными симптомами при передозировке телмисартана являются артериальная гипотензия и тахикардия; кроме того, сообщалось о развитии брадикардии, головокружения, рвоты, повышения уровня креатинина в сыворотке крови и острой почечной недостаточности. Передозировка гидрохлортиазидом сопровождается потерей электролитов (гипокалиемия, гипохлоремия), а также гиповолемией вследствие избыточного диуреза. Наиболее частыми симптомами передозировки являются тошнота и сонливость. Гипокалиемия может привести к возникновению мышечных спазмов и/или усугублению нарушений ритма, вызванных сопутствующим применением гликозидов наперстянки или определенных антиаритмических средств.

9453 - 2020

Лечение

Гемодиализ неэффективен для выведения телмисартана. Следует тщательно контролировать состояние пациента, проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Тактика лечения зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и выраженности симптоматики. Рекомендуется вызвать рвоту и/или провести промывание желудка. Также может быть эффективным применение активированного угля. Следует как можно чаще контролировать уровень электролитов и креатинина в сыворотке крови. При развитии артериальной гипотензии пациента укладывают на спину и немедленно восполняют объем электролитов и жидкости.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, код АТХ: C09DA07

Телмиста Н — комбинированный препарат, в состав которого входит телмисартан (антагонист рецепторов ангиотензина II) и гидрохлортиазид (тиазидный диуретик). В результате аддитивного действия действующих веществ препарат обладает более выраженным гипотензивным эффектом, чем отдельные препараты телмисартана и гидрохлортиазида. Однократный прием Телмиста Н обеспечивает эффективное и мягкое снижение АД в течение суток во всем терапевтическом диапазоне доз.

Механизм действия

Телмисартан — пероральный эффективный и специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁). Телмисартан вытесняет ангиотензин II с участка связывания рецептора AT₁, ответственного за известные механизмы действия ангиотензина II. Телмисартан не демонстрирует частичного агонизма в отношении рецептора AT₁. Телмисартан избирательно и длительно связывается с рецептором AT₁. Телмисартан не демонстрирует сродства к другим рецепторам, в том числе к AT₂ и другим хуже охарактеризованным AT-рецепторам. Функциональная роль этих рецепторов не известна, как и их возможная гиперстимуляция со стороны ангиотензина II, уровни которого повышает телмисартан. Телмисартан снижает уровни альдостерона в плазме. Телмисартан не ингибирует активность ренина в плазме человека и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II), также расщепляющий брадикинин. Поэтому не ожидается, что препарат может усилить побочные эффекты, связанные с брадикинином.

У здоровых добровольцев телмисартан в дозе 80 мг почти полностью ингибирует повышение АД, вызванное ангиотензином II. Ингибирующее действие препарата сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов.

Гидрохлортиазид относится к группе тиазидных диуретиков. Механизм антигипертензивного действия этих препаратов изучен не полностью. Тиазиды влияют на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах, непосредственно увеличивая выведение натрия и хлоридов в относительно равных количествах. В результате диуретического действия гидрохлортиазида снижается объем плазмы крови, повышается активность ренина в плазме и секреция альдостерона, что приводит к увеличению потери калия и бикарбонатов с мочой и снижению уровня калия в сыворотке крови. При одновременном приеме телмисартана потери калия, вызванные тиазидными диуретиками, уменьшаются, вероятно, за счет ингибирования РААС. Диуретическое действие гидрохлортиазида развивается через 2 часа после приема препарата; максимальный эффект наблюдается примерно через 4 часа. Длительность диуретического эффекта сохраняется около 6-12 часов.

Клиническая эффективность и безопасностьЭссенциальная артериальная гипертензия

После приема первой дозы телмисартана антигипертензивный эффект развивается в течение 3 часов. Максимальное снижение артериального давления (АД) обычно достигается через 4 - 8

9453 - 2020

недель после начала лечения и сохраняется при длительной терапии. При амбулаторном измерении артериального давления установлено, что антигипертензивный эффект стабильно сохраняется в течение 24 часов после приема препарата, включая последние 4 часа перед следующим приемом. Это подтверждено измерениями, сделанными в точке максимального эффекта и сразу же перед приемом следующей дозы (в плацебо-контролируемых клинических исследованиях отношение остаточного гипотензивного эффекта к максимальному после приема 40 мг и 80 мг телмисартана сохранялось на уровне более 80%).

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает как систолическое, так и диастолическое АД без влияния на частоту пульса. Антигипертензивная активность препарата сопоставима с другими классами антигипертензивных средств (продемонстрировано в клинических исследованиях, сравнивавших телмисартан с амлодипином, атенололом, эналаприлом, гидрохлортиазидом и лизиноприлом).

В ходе двойного слепого контролируемого клинического исследования (n=687 пациентов, отобранных для оценки эффективности) среди пациентов, не отвечающих на комбинированную терапию дозировкой 80мг/12,5мг, у пациентов, принимающих дозировку 80мг/25мг, наблюдали возрастающий гипотензивный эффект (снижение САД и ДАД на 2,7 мм и 1,6 мм. рт. ст., соответственно) по сравнению с теми, кто продолжал прием препарата в дозировке 80мг/12,5мг (разница скорректированных средних изменений исходных значений). В дальнейшем дополнительном исследовании показано еще более выраженное снижение АД на фоне приема дозировки 80мг/25мг (итоговое общее снижение АД составило 1,5 (САД) и 9,9 (ДАД) мм. рт. ст.).

По данным сводного анализа результатов двух сходных восьминедельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с валсартан/гидрохлортиазид (160мг/25мг) (n=2121 пациентов, отобранных для оценки эффективности) комбинация телмисартана и гидрохлортиазида 80 мг/25 мг вызывала значительно больший гипотензивный эффект (2,2 (САД) и 1,2 (ДАД мм. рт. ст.) (разница скорректированных средних изменений исходных значений).

При внезапном прекращении приема телмисартана артериальное давление постепенно, в течение нескольких дней, возвращается к исходному уровню без эффекта «рикошетной» гипертензии.

В клинических исследованиях при прямом сравнении было установлено, что телмисартан значительно реже, чем ингибиторы АПФ, вызывает развитие сухого кашля.

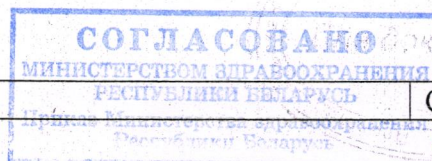
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследовании ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивали эффекты телмисартана, рамиприла и комбинации телмисартана и рамиприла на сердечно-сосудистые исходы у 25620 пациентов в возрасте 55 лет и старше. Пациенты были в группе риска развития сердечно-сосудистых событий с ишемической болезнью сердца, инсультом, ТИА (транзиторной ишемической атакой), заболеванием периферических артерий или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающийся признаками повреждения органов-мишеней (например, ретинопатия, гипертрофия левого желудочка, макро- или микроальбуминурия) в анамнезе.

Пациенты были рандомизированы в одну из трех следующих групп лечения: телмисартан 80 мг (n = 8542), рамиприл 10 мг (n = 8576) или комбинация телмисартана 80 мг с рамиприлом 10 мг (n = 8502). Среднее время наблюдения 4,5 года.

Телмисартан продемонстрировал эффект, аналогичный с рамиприлом, в снижении первичного основного ожидаемого результата: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности. Частота основного ожидаемого результата была сходной в группе телмисартана (16,7%) и рамиприла (16,5%). Соотношение рисков для телмисартана и рамиприла составляло 1,01 (97,5% ДИ 0,93 - 1,10, p (анализ не худшей эффективности) = 0,0019 при предельном соотношении рисков 1,13). Смертность от всех причин составила 11,6% и 11,8% среди пациентов, получавших телмисартан и рамиприл, соответственно.

13.10.2022



Стр 15 из 20

9453 - 2020

Было обнаружено, что телмисартан также эффективен в сравнении с рамиприлом в отношении вторичного ожидаемого результата сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта [0,99 (97,5% ДИ 0,90–1,08), p (анализ не худшей эффективности) = 0,0004]. Этот вторичный ожидаемый результат совпадал с первичным ожидаемым результатом в контрольном исследовании HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), в котором изучалось эффект рамиприла по сравнению с плацебо.

В исследовании TRANSEND рандомизировали пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ с критериями включения, в остальном сходными с ONTARGET. В дополнение к стандартному лечению пациенты принимали телмисартан 80 мг ($n = 2954$) или плацебо ($n = 2972$). Средняя продолжительность наблюдения составила 4 года и 8 месяцев. Статистически значимых различий в частоте первичного основного ожидаемого эффекта (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности) обнаружено не было [15,7% в группе телмисартана и 17,0% в группе плацебо с отношением рисков 0,92 (95% ДИ от 0,81 до 1,05, $p = 0,22$)]. Существовали доказательства преимущества телмисартана по сравнению с плацебо в отношении вторичного составного ожидаемого результата (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта) [0,87 (95% ДИ 0,76-1,00, $p = 0,048$)]. Не было никаких доказательств в пользу снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (коэффициент риска 1,03, 95% ДИ 0,85 - 1,24).

Кашель и ангионевротический отек реже регистрировались у пациентов, получавших телмисартан, чем у пациентов, получавших рамиприл, тогда как гипотензия чаще наблюдалась в группе телмисартана.

Комбинирование телмисартана с рамиприлом не дает дополнительных преимуществ по сравнению с рамиприлом или телмисартаном в отдельности. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от всех причин были выше при комбинированном лечении. Кроме того, была значительно более высокая частота гиперкалиемии, почечной недостаточности, гипотонии и обморока в комбинированной группе. Поэтому использование комбинации телмисартана и рамиприла не рекомендуется для этой группы пациентов.

В исследовании «Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes» (PROFESS) у пациентов в возрасте 50 лет и старше, которые недавно перенесли инсульт, было отмечено увеличение частоты сепсиса в группе телмисартана по сравнению с плацебо, 0,70% против 0,49% [ОР 1,43 (95% доверительный интервал 1,00 - 2,06)]; частота случаев сепсиса с фатальным исходом была выше у пациентов, принимавших телмисартан (0,33%), по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (0,16%) [ОР 2,07 (95% доверительный интервал 1,14-3,76)]. Наблюдаемое увеличение частоты возникновения сепсиса, связанного с использованием телмисартана, может быть либо случайным обнаружением, либо связано с не известным в настоящее время механизмом.

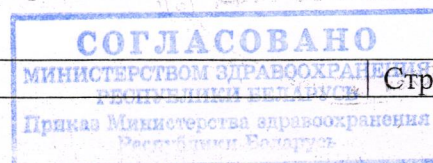
В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) были изучены особенности применения ингибиторов АПФ (иАПФ) в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II).

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, или заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимся признаками повреждения органов - мишеней.

Исследование VA NEPHRON-D было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функцию почек и / или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или гипотонии. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты могут быть распространены и на другие иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Следовательно, иАПФ

13.10.2022



Стр 16 из 20

и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

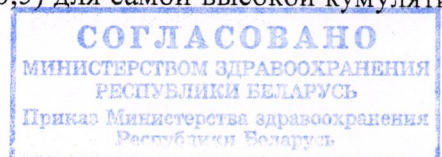
Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было проведено с целью выявления преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлортиазидом снижает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Влияние комбинации фиксированных доз телмисартан/гидрохлортиазид на смертность и сердечно-сосудистую заболеваемость в настоящее время неизвестно.

Немеланомный рак кожи (НМРК)

На основании имеющихся данных эпидемиологических исследований, наблюдается кумулятивная дозозависимая связь между гидрохлортиазидом и НМРК. Одно исследование включало популяцию, состоящую из 71533 случаев базальноклеточной карциномы и 8629 случаев плоскоклеточного рака соответствующих 1430833 и 172462 контрольным группам населения, соответственно. Использование высоких доз гидрохлортиазид (кумулятивно $\geq 50\,000$ мг) было связано со скорректированным OR в 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) для базальноклеточной карциномы и 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) для плоскоклеточного рака. Четкая взаимосвязь доза-ответ наблюдалась как для базальноклеточной карциномы, так и для плоскоклеточного рака. Другое исследование показало возможную связь между раком губы (SCC) и воздействием гидрохлортиазид: 633 случая рака губы были сопоставлены с 63067 контрольными группами населения, используя стратегию выборки с учетом риска. Зависимость кумулятивная доза-ответ была продемонстрирована со скорректированным значением OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), увеличивающимся до OR 3,9 (3,0-4,9) для высокой кумулятивной дозы ($\sim 25\,000$ мг) и OR 7,7 (5,7-10,5) для самой высокой кумулятивной дозы ($\sim 100\,000$ мг) (см. также раздел 4.4).



5.2 Фармакокинетические свойства

Одновременный прием гидрохлортиазид и телмисартана не влияет на фармакокинетические свойства обоих веществ у здоровых лиц.

Абсорбция

Телмисартан: После приема внутрь максимальная концентрация телмисартана достигается через 0,5-1,5 часов после приема. Абсолютная биодоступность телмисартана при приеме в дозе 40 мг и 160 мг составила 42% и 58%, соответственно. При приеме телмисартана с пищей уменьшение площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) изменяется примерно от 6% (доза 40 мг) до приблизительно 19% (доза 160 мг). Через 3 часа после приема концентрация в плазме крови становится такой же, как и при применении телмисартана натощак или с пищей. Не ожидается, что незначительное уменьшение по показателю AUC вызовет снижение терапевтической эффективности. Телмисартан не накапливается в значительной степени в плазме при многократном применении.

Гидрохлортиазид: После приема внутрь лекарственного средства Телмиста Н максимальная концентрация гидрохлортиазид достигается приблизительно через 1,0-3,0 часа после приема. На основании значений кумулятивного выведения гидрохлортиазид почками его абсолютная биодоступность составляет 60%.

Распределение

9453 - 2020

Телмисартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови ($>99,5\%$), главным образом с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином. Кажущийся объем распределения телмисартана составляет примерно 500 л, что указывает на наличие дополнительного связывания с тканями.

Гидрохлортиазид на 68% связывается с белками крови в плазме, и его кажущийся объем распределения составляет 0,83-1,141 л/кг.

Метаболизм

Телмисартан метаболизируется путем конъюгации в фармакологически неактивный ацилглюкуронид. Глюкоронид исходного вещества является единственным метаболитом, который был выявлен у человека. После разового приема ^{14}C -меченого телмисартана глюкуронид составляет около 11% от измеренной радиоактивной метки в плазме. Изоферменты цитохрома P450 не участвуют в метаболизме телмисартана.

У человека гидрохлортиазид не метаболизируется.

Выведение

Телмисартан: После внутривенного введения или приема внутрь ^{14}C -меченого телмисартана большая часть введенной дозы ($>97\%$) выводилась с калом путем секреции желчи. Только ничтожно малое количество вещества было обнаружено в моче. Общий клиренс телмисартана в плазме после приема внутрь составляет >1500 мл/мин. Период полувыведения в конечной фазе составлял >20 часов.

Гидрохлортиазид выводится практически полностью в виде неизмененного вещества с мочой. Около 60% дозы, принятой внутрь, выводится в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет 250-300 мл/мин. Период полувыведения гидрохлортиазида в конечной фазе составляет 10-15 часов.

Линейность/нелинейность

Телмисартан: фармакокинетические показатели телмисартана при приеме внутрь характеризуются нелинейностью при приеме в дозах от 20-160 мг с более чем пропорциональным увеличением концентрации в плазме ($C_{\max}$ и AUC) при повышении дозы.

Гидрохлортиазид демонстрирует линейную фармакокинетику.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетические показатели телмисартана не отличаются у пациентов пожилого возраста и пациентов младше 65 лет.

Пол

Концентрация препарата в плазме крови у женщин примерно в 2-3 раза выше, чем у мужчин. Тем не менее, в клинических исследованиях у женщин не было обнаружено значительного повышения ответа со стороны АД или частоты случаев ортостатической гипотензии. Коррекции дозы не требуется. Отмечалась тенденция к более высокой концентрации гидрохлортиазида в плазме у женщин, чем у мужчин. Данное наблюдение не считается клинически значимым.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность не влияет на клиренс телмисартана. На основании ограниченного опыта применения у пациентов со слабой и умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина 30-60 мл/мин, среднее значение около 50 мл/мин) у пациентов со сниженной почечной функцией коррекции дозы не требуется. Телмисартан не выводится из крови с помощью гемодиализа. У пациентов с нарушенной функцией почек снижается скорость выведения гидрохлортиазида. В типичном исследовании с участием пациентов со средним клиренсом креатинина 90 мл/мин период полувыведения гидрохлортиазида в конечной фазе повышался. У пациентов с удаленной почкой период полувыведения в конечной фазе составляет около 34 часов.

Печеночная недостаточность

По результатам фармакокинетических исследований с участием пациентов с печеночной недостаточностью было продемонстрировано повышение абсолютной биодоступности почти до 100%. Период полувыведения в конечной фазе не изменяется у пациентов с печеночной недостаточностью.

13.10.2022

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Стр 18 из 20

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях безопасности с одновременным приемом телмисартана и гидрохлортиазида у нормотензивных крыс и собак дозы, продуцирующие воздействие, сопоставимое с воздействием в клиническом терапевтическом интервале, не вызывал дополнительных эффектов, которые не наблюдались бы уже при приеме обоих компонентов по отдельности. Наблюдаемые токсикологические эффекты, как представляется, не актуальны для терапевтического применения у человека.

К токсикологическим эффектам, которые были хорошо установлены по результатам доклинических исследований ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецептора ангиотензина II, относятся снижение показателей красных кровяных тел (эритроцитов, гемоглобина, гематокрита), изменения гемодинамики почек (повышение азота мочевины крови и креатинина), а также повышение активности ренина в плазме крови, гипертрофия/гиперплазия юкстагломерулярных клеток и поражение слизистой оболочки желудка. Для профилактики/ослабления данных поражений желудка добавляли перорально раствор натрия хлорида и групповое размещение животных. У собак наблюдалось расширение почечных канальцев и атрофия. Считается, что данные явления вызваны фармакологической активностью телмисартана.

Не было получено явных доказательств тератогенного воздействия, однако при токсических уровнях доз телмисартана наблюдалось влияние на постнатальное развитие потомства, в частности, более низкая масса тела и более позднее раскрытие глаз.

Не было получено доказательств мутагенности и соответствующей кластогенной активности телмисартана в исследованиях *in vitro*, а также не было продемонстрировано доказательств канцерогенности данного вещества у крыс и мышей. По результатам исследований гидрохлортиазида в некоторых экспериментальных моделях были продемонстрированы неоднозначные доказательства генотоксического или канцерогенного действия данного вещества. Тем не менее, на основании обширного опыта применения гидрохлортиазида у человека не было продемонстрировано связи между его применением и учащением случаев развития новообразований.

О потенциале токсического влияния телмисартана/гидрохлортиазида на плод см. в разделе 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: меглюмин, натрия гидроксид, повидон К30, лактоза моногидрат, сорбитол, магния стеарат, маннитол, маннитол DC, гидроксипропилцеллюлоза, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарил фумарат.

Таблетки 40 мг/12,5 мг и 80 мг/12,5 мг дополнительно содержат железа оксид красный (E172).

Таблетки 80 мг/25 мг дополнительно содержат железа оксид желтый (E172)

6.2 Несовместимость

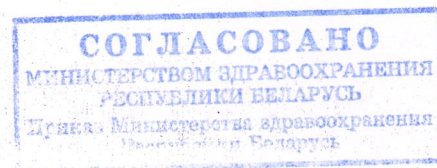
Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Не требует особых температурных условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.



6.5 Характер и содержание первичной упаковки

10 таблеток в блистере (ОПА/А/ПВХ пленка и фольга). 3, 6 или 9 блистеров в картонной коробке с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

