ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Телсартан® Н**

## Регистрационный номер: ЛП-004256

**Торговое наименование препарата:** Телсартан® Н

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** гидрохлоротиазид + телмисартан

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав**

**1 таблетка 12,5 мг+40 мг содержит:**

*Действующие вещества:*

гидрохлоротиазид 12,50 мг

телмисартан 40,00 мг

*Вспомогательные вещества:*

меглюмин, натрия гидроксид, повидон К30, полисорбат-80, маннитол, лактозы моногидрат, магния стеарат, краситель железа оксид красный (Е172).

**1 таблетка 12,5 мг+80 мг содержит:**

*Действующие вещества:*

гидрохлоротиазид 12,50 мг

телмисартан 80,00 мг

*Вспомогательные вещества:*

меглюмин, натрия гидроксид, повидон К30, полисорбат-80, маннитол, лактозы моногидрат, магния стеарат, краситель железа оксид красный (Е172).

**Описание**

**Таблетки 12,5 мг+40 мг**

Овальной формы, двояковыпуклые, двухслойные таблетки, один слой от светло-розового до розового цвета, другой слой от белого до почти белого цвета с возможными вкраплениями розового цвета*.* На белой поверхности таблеток имеется риска и тиснения «T» и «1» по разные стороны от нее.

**Таблетки 12,5 мг+80 мг**

Овальной формы, двояковыпуклые, двухслойные таблетки, один слой от светло-розового до розового цвета, другой слой от белого до почти белого цвета с возможными вкраплениями розового цвета*.* На белой поверхности таблеток имеется риска и тиснения «T» и «2» по разные стороны от нее.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное(ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретическое средство)

**Код АТХ**: C09DA07

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Телсартан® Н представляет собой комбинацию телмисартана (ангиотензина II рецепторов антагонист) и гидрохлоротиазида – тиазидного диуретика. Одновременное применение этих компонентов приводит к большему антигипертензивному эффекту, чем применение каждого из них в отдельности. Прием препарата Телсартан® Н один раз в день приводит к существенному постепенному снижению артериального давления (АД).

*Телмисартан*

Телмисартан – специфический антагонист рецепторов ангиотензина (АРА) II, эффективный при приеме внутрь. Обладает высоким сродством к подтипу AT1 рецепторов ангиотензина II, через которые реализуется действие ангиотензина II. Вытесняет ангиотензин II из связи с рецептором, не проявляя свойств агониста в отношении этого рецептора. Телмисартан связывается только с подтипом AT1 рецепторов ангиотензина II. Связь носит длительный характер. Не обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к АТ2 рецептору и другим, менее изученным рецепторам ангиотензина. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином II, концентрация которого увеличивается при назначении телмисартана, не изучены. Телмисартан снижает концентрацию альдостерона в плазме крови, не ингибирует ренин в плазме крови и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II), который также катализирует деградацию брадикинина. Поэтому усиление вызываемых брадикинином побочных эффектов не ожидается.

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

У пациентов c артериальной гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое АД, не оказывая влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС).

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

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

*Гидрохлоротиазид*

Гидрохлоротиазид является тиазидным диуретиком. Тиазидные диуретики влияют на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах, непосредственно увеличивая экскрецию натрия и хлоридов (примерно в эквивалентных количествах). Диуретическое действие гидрохлоротиазида приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (ОЦК), увеличению активности ренина плазмы крови, повышению секреции альдостерона с последующим увеличением содержания в моче калия и гидрокарбонатов и, как следствие, снижением содержания калия в плазме крови. При одновременном приеме с телмисартаном отмечается тенденция к прекращению потери калия, вызываемой этими диуретиками, предположительно за счет блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

После приема внутрь диурез усиливается через 2 часа, а максимальный эффект наблюдается примерно через 4 часа. Диуретическое действие препарата сохраняется в течение приблизительно 6-12 часов.

Длительное применение гидрохлортиазида уменьшает риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них.

Максимальный антигипертензивный эффект Телсартан® Н обычно достигается через 4 недели после начала лечения.

**Фармакокинетика**

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

***Телмисартан***

При приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.
Биодоступность – примерно 50%. Пик концентрации наступает примерно через 0,5-1,5 часа. При приеме одновременно с пищей уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) колеблется от 6% (при приеме дозы 40 мг) до 19% (при приеме дозы 160 мг). Через 3 часа после приема внутрь концентрация в плазме крови выравнивается независимо от приема пищи. Наблюдается разница в концентрациях телмисартана в плазме крови у мужчин и женщин. Максимальная концентрация в плазме крови (Сmax) приблизительно в 3 раза и AUC приблизительно в 2 раза выше у женщин по сравнению с мужчинами без значимого влияния на эффективность. Тем не менее, усиления гипотензивного эффекта при этом у женщин не наблюдается.

Связь с белками плазмы крови значительная (более 99,5%), в основном с альбумином и альфа1-кислым гликопротеином. Объем распределения приблизительно 500 литров.

Телмисартан метаболизируется путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны. Период полувыведения (T1/2) составляет более 20 часов. Выводится через кишечник в неизмененном виде, выведение почками – менее 2%. Общий плазменный клиренс высокий (около 900 мл/мин).

*Пожилые пациенты*

Фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста не отличается от молодых пациентов. Коррекции доз не требуется.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

Изменение дозы телмисартана у пациентов с почечной недостаточностью не требуется, включая пациентов, находящихся на гемодиализе. Телмисартан не удаляется с помощью гемодиализа.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Исследования фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью показали увеличение абсолютной биодоступности практически до 100%. При печеночной недостаточности Т1/2 не изменяется (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

***Гидрохлоротиазид***

После приема внутрь препарата Телсартан® Н, максимальные концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови достигаются в течение 1-3 часов. Абсолютная биодоступность составляет около 60% (на основании общей экскреции почками). Белками плазмы крови связывается 64% гидрохлоротиазида, а объем распределения составляет 0,8±0,3 л/кг.

Гидрохлоротиазид не метаболизируется в организме и выводится почками практически в неизмененном виде. Около 60% принятой внутрь дозы элиминируется в течение 48 часов. Почечный клиренс около 250-300 мл/мин. T1/2 гидрохлоротиазида составляет 10-15 часов. Наблюдается разница в плазменных концентрациях у мужчин и женщин. У женщин концентрация телмисартана в плазме в 2-3 раза выше, чем у мужчин; также у женщин имеется тенденция к клинически незначимому увеличению в плазме крови концентраций гидрохлоротиазида.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

У пациентов с нарушенной функцией почек скорость выведения гидрохлоротиазида снижена.

Исследования, проведенные с участием пациентов с клиренсом креатинина 90 мл/мин, показали, что T1/2 гидрохлоротиазида увеличивается. У пациентов со сниженной функцией почек T1/2 около 34 часов.

**Показания к применению**

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

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к активным веществам или вспомогательным компонентам препарата или другим производным сульфонамидов.

Обструктивные заболевания желчевыводящих путей.

Тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

Рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия.

Одновременное применение с алискиреном и препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела).

Одновременное применение с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) у пациентов с диабетической нефропатией.

Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Беременность.

Период грудного вскармливания.

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки (*см. раздел «Особые указания»*).

Нарушение функции печени или прогрессирующие заболевания печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) (*см. раздел «Особые указания»*).

Снижение ОЦК вследствие предшествующей терапии диуретиками, ограничения приёма поваренной соли, диареи или рвоты.

Гиперкалиемия.

Состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует).

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Гиперкальциемия.

Гиперхолестеринемия.

Гипертриглицеридемия.

Ишемическая болезнь сердца.

Прогрессирующие заболевания печени (риск развития печеночной комы).

Стеноз аортального и митрального клапана.

Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз.

Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП).

Сахарный диабет.

Первичный альдостеронизм.

Подагра, гиперурикемия.

Системная красная волчанка.

Вторичная закрытоугольная глаукома (в связи с наличием в составе гидрохлоротиазида).

Применение у пациентов негроидной расы.

Опыт применения у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина более
30 мл/мин) ограничен, но не подтверждает развитие побочных эффектов со стороны почек и коррекции дозы не требуется.

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

Применение препарата Телсартан® Н противопоказано во время беременности.

*Телмисартан*

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во время первого триместра беременности не рекомендуется, эти препараты не следует назначать во время беременности. При диагностировании беременности приём препарата следует немедленно прекратить. При необходимости должна применяться альтернативная терапия (другие классы гипотензивных препаратов, разрешенных к применению во время беременности).

Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности противопоказано.

В доклинических исследованиях телмисартана тератогенный эффект не отмечен, но установлена фетотоксичность. Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа), а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия). Пациенткам, планирующим беременность, следует назначать альтернативную терапию. Если лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II происходило во время второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почек и костей черепа плода.

Новорожденные, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны тщательно наблюдаться в отношении артериальной гипотензии.

*Гидрохлоротиазид*

Опыт применения гидрохлоротиазида во время беременности, особенно во время первого триместра, ограничен.

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Учитывая фармакологический механизм действия гидрохлоротиазида, предполагается, что его применение во время второго и третьего триместров беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и вызывать такие изменения у эмбриона и плода, как желтуха, нарушения водно-электролитного баланса и тромбоцитопения.

Гидрохлоротиазид не должен применяться при отеках беременных, при артериальной гипертензии беременных или во время преэклампсии, так как существует риск снижения объема плазмы крови и снижения плацентарной перфузии, а благоприятный эффект при указанных клинических ситуациях отсутствует.

Гидрохлоротиазид не должен применяться для лечения эссенциальной гипертензии у беременных, за исключением тех редких ситуаций, когда не могут применяться другие виды лечения.

Терапия препаратом Телсартан® Н противопоказана в период грудного вскармливания.

В исследованиях на животных влияния телмисартана и гидрохлоротиазида на фертильность не наблюдалось. Исследования влияния на фертильность человека не проводились.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, независимо от приема пищи.

Телсартан® Н необходимо принимать 1 раз в день.

* Телсартан® Н (12,5 мг + 40 мг) может назначаться пациентам, у которых монотерапия телмисартаном в дозе 40 мг или монотерапия гидрохлоротиазидом не приводит к адекватному контролю АД.
* Телсартан® Н (12,5 мг + 80 мг) может назначаться пациентам, у которых монотерапия телмисартаном в дозе 80 мг или препаратом Телсартан® Н (12,5 мг + 40 мг) не приводит к адекватному контролю АД.

У пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии максимальная суточная доза телмисартана 160 мг/сутки. Данная доза была хорошо переносима и эффективна.

*Нарушение функции почек*

Имеющийся ограниченный опыт применения комбинации гидрохлоротиазида и телмисартана у пациентов с небольшими или умеренно выраженными нарушениями функции почек не требует изменений дозы препарата в этих случаях. У таких пациентов следует контролировать функцию почек (*при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин см. раздел «Противопоказания»*).

*Нарушения функции печени*

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) суточная доза препарата Телсартан® Н не должна превышать 12,5 мг + 40 мг в день (*см. раздел «Фармакокинетика»*).

*Пациенты пожилого возраста*

Режим дозирования не требует изменений.

**Побочное действие**

*Побочные эффекты, о которых сообщалось при применении комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида*

Общая частота побочных эффектов, о которых сообщалось при применении комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида, была сравнима с частотой побочных эффектов, наблюдаемых при монотерапии телмисартаном в контролируемых исследованиях с участием 1471 пациента, рандомизированных в группы пациентов, получавших телмисартан + гидрохлоротиазид (835 пациентов) или пациентов, получавших только телмисартан (636). Не установлена зависимость побочных эффектов от дозы, пола, возраста или расы пациентов.

Все побочные эффекты, возникающие при применении комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида с частотой, превышающей частоту плацебо (р≤0,05), представлены ниже в соответствии с системно-органными классами.

Частота встречаемости: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). Побочные реакции представлены в порядке убывания степени тяжести.

*Инфекционные и паразитарные заболевания*

Редко: бронхит, фарингит, синусит.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: обострение или усиление симптомов системной красной волчанки1.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Нечасто: гипокалиемия.

Редко: гиперурикемия, гипонатриемия.

*Нарушения психики*

Нечасто: тревожность.

Редко: депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: головокружение.

Нечасто: синкопе/обморок, парестезии.

Редко: бессонница, нарушения сна.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Редко: нарушение зрения, преходящая нечеткость зрения.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения*

Нечасто: вертиго.

*Нарушения со стороны сердца*

Нечасто: тахикардия, аритмия.

*Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: гипотензия, ортостатическая гипотензия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Нечасто: одышка.

Редко: респираторный дистресс синдром (включая пневмонию и некардиогенный отек легкого).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Нечасто: диарея, сухость во рту, метеоризм.

Редко: боль в животе, запор, диспепсия, рвота, гастрит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Редко: нарушение функции печени2.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Редко: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом), эритема, кожный зуд, сыпь, повышенное потоотделение, крапивница.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Нечасто: боль в спине, спазмы мышц, миалгия.

Редко: артралгия, мышечные судороги, боль в икроножных мышцах.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*

Нечасто: эректильная дисфункция.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Нечасто: боль в грудной клетке.

Редко: гриппоподобный синдром, боль.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Нечасто: повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Редко: повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение активности «печеночных» ферментов.

1 – основано на опыте постмаркетингового применения.

2 – см. подраздел «*Описание отдельных нежелательных реакций*».

***Дополнительная информация по опыту применения отдельных действующих веществ***

Побочные реакции, наблюдаемые ранее при применении каждого из компонентов препарата, потенциально могут наблюдаться при применении комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида, даже если они не наблюдались при изучении указанной комбинации.

Телмисартан

Частота побочных эффектов при применении телмисартана сходна с таковой при применении плацебо.

В плацебо-контролируемых исследованиях общая частота побочных эффектов, наблюдаемых при применении телмисартана (41,4%), обычно сравнима с частотой побочных эффектов при приеме плацебо (43,9%). Указанные ниже побочные эффекты приведены по результатам всех клинических исследований с участием пациентов, получавших телмисартан по поводу артериальной гипертензии или по результатам применения телмисартана у пациентов 50-ти лет и старше с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

*Инфекционные и паразитарные заболевания*

Нечасто: инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, включая цистит.

Редко: сепсис, включая случаи со смертельным исходом.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Нечасто: анемия.

Редко: эозинофилия, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Редко: реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Нечасто: гиперкалиемия.

Редко: гипергликемия (у пациентов с сахарным диабетом).

*Нарушения со стороны сердца*

Нечасто: брадикардия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Редко: сонливость.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Нечасто: кашель.

Очень часто: интерстициальная болезнь легких3.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Редко: чувство дискомфорта в области желудка.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Редко: экзема, лекарственная и токсическая сыпь.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

Редко: артроз, боль в сухожилиях.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Нечасто: нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Нечасто: астения.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Редко: снижение уровня гемоглобина.

3 – см. подраздел «*Описание отдельных нежелательных реакций*».

Гидрохлоротиазид

Применение гидрохлоротиазида может приводить к возникновению или обострению гиповолемии, которая может стать причиной электролитного дисбаланса.

Далее приведены побочные реакции, отмеченные при применении гидрохлоротиазида в монотерапии. Частоту возникновения таких реакций определить не представляется возможным.

*Инфекционные и паразитарные заболевания*

Сиалоаденит.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Апластическая анемия, гемолитическая анемия, нарушение функции костного мозга, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Анафилактические реакции, гиперчувствительность.

*Нарушения со стороны эндокринной системы*

Неконтролируемый сахарный диабет.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания*

Анорексия, снижение аппетита, нарушение баланса электролитов, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиповолемия.

*Нарушения психики*

Неусидчивость.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Легкое головокружение.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Ксантопсия, острая миопия, острая закрытоугольная глаукома.

*Нарушения со стороны сосудов*

Некротизирующий васкулит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Панкреатит, чувство дискомфорта в области желудка.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Печеночная желтуха, холестатическая желтуха.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Волчаночно-подобный синдром, реакции фоточувствительности, кожный васкулит, токсический эпидермальный некролиз.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани*

Слабость.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, глюкозурия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

Пирексия.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Повышение уровня триглицеридов.

***Описание отдельных нежелательных реакций***

*Нарушение функции печени*

Большинство случаев нарушения функции печени при пострегистрационном применении телмисартана описано у пациентов в Японии. Видимо, эти нежелательные эффекты более характерны для указанной группы пациентов.

*Сепсис*

В исследовании PRoFESS повышенная встречаемость сепсиса наблюдалась при применении телмисартана в сравнении с плацебо. Полученные данные могут считаться случайной находкой, так как механизм взаимосвязи неизвестен.

*Интерстициальная болезнь легких*

Случаи интерстициальной болезни легких были зафиксированы при пострегистрационном применении телмисартана и совпадали по времени с периодом его назначения. Однако, причинно-следственная связь между указанными событиями не установлена.

**Передозировка**

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

Телмисартан – выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия.

Гидрохлоротиазид – нарушения водно-электролитного баланса крови (гипокалиемия, гипохлоремия), снижение ОЦК, что может приводить к спазмам мышц и/или усиливать нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии, вызываемые одновременным применением сердечных гликозидов или некоторых антиаритмических средств.

*Лечение*: симптоматическая терапия, гемодиализ неэффективен. Степень удаления гидрохлоротиазида при проведении гемодиализа не установлена. Необходим регулярный контроль содержания электролитов и концентрации креатинина в сыворотке крови.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

***Телмисартан***

*Другие гипотензивные средства*

Возможно усиление антигипертензивного эффекта. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усиливаться на фоне приема алкоголя, барбитуратов, наркотических средств или антидепрессантов.

*Баклофен, амифостин*

На основании фармакологических свойств баклофена и амифостина можно предположить, что они будут усиливать терапевтический эффект всех гипотензивных средств, включая телмисартан.

*Рамиприл*

В одном исследовании при комбинированном применении телмисартана и рамиприла наблюдалось повышение AUC0-24 и Сmах рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

При анализе нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, и анализе серьезных нежелательных явлений, полученных в ходе клинического исследования, было установлено, что кашель и ангионевротический отек чаще наблюдались на фоне терапии рамиприлом, в то время как артериальная гипотензия чаще встречалась на фоне терапии телмисартаном. Случаи гиперкалиемии, почечной недостаточности, артериальной гипотензии и синкопе наблюдались достоверно чаще при совместном применении телмисартана и рамиприла.

*Препараты лития*

Отмечалось обратимое увеличение концентрации лития в крови, сопровождающееся токсическими явлениями при приеме ингибиторов АПФ. В редких случаях подобные изменения зарегистрированы при назначении антагонистов рецептора ангиотензина II, в частности, телмисартана. При одновременном назначении препаратов лития и антагонистов рецептора ангиотензина II рекомендуется проводить определение содержания лития в крови.

*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

НПВП, включая ацетилсалициловую кислоту в дозах, применяемых в качестве противовоспалительного средства, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП, могут вызывать развитие острой почечной недостаточности у пациентов со сниженным ОЦК. Препараты, влияющие на РААС, могут обладать синергическим эффектом. У пациентов, получающих НПВП и телмисартан, в начале лечения должен быть компенсирован ОЦК и проведен контроль функции почек.

Снижение эффекта гипотензивных средств, таких как телмисартан, посредством ингибирования сосудорасширяющего эффекта простагландинов отмечалось при совместном применении с НПВП. При одновременном приеме телмисартана с ибупрофеном или парацетамолом не выявлено клинически значимого эффекта.

*Препараты, способные вызвать гиперкалиемию*

Как и другие лекарственные средства, действующие на РААС, телмисартан может провоцировать риск развития гиперкалиемии. Риск может быть увеличен в случае одновременного применения с другими лекарственными средствами, которые могут вызывать гиперкалиемию – *заменители соли, содержащие калий; калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид); ингибиторы АПФ; АРА II; НПВП, включая селективные ингибиторы* ЦОГ-2), *гепарин, иммунодепрессанты (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.* Необходимо соблюдать осторожность и периодически контролировать содержание калия в плазме крови при одновременном применении.

*Варфарин, глибенкламид, симвастатин и амлодипин*

Не выявлено клинически значимого взаимодействия.

*Дигоксин*

Отмечено увеличение средней концентрации дигоксина в плазме крови в среднем на 20% (в одном случае на 49%). При одновременном назначении телмисартана и дигоксина целесообразно проводить периодическое определение концентрации дигоксина в крови.

*Диуретики (тиазидные или «петлевые»)*

Предыдущее лечение высокими дозами диуретиков, такими как фуросемид («петлевой» диуретик), гидрохлоротиазид (тиазидный диуретик) может привести к гиповолемии и риску развития артериальной гипотензии в начале лечения телмисартаном.

*Алискирен, алискиренсодержащие препараты*

Клинические данные показали, что двойная блокада РААС посредством совместного применения с ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II или алискирена связана с высокой частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, гиперкалиемия, снижение почечной функции (в том числе, острой почечной недостаточности) по сравнению с применением одного активного блокатора РААС.

Сопутствующее применение телмисартана с алискиреном противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м2 площади поверхности тела) и не рекомендуется другим пациентам.

Одновременное применение телмисартана и ингибиторов АПФ противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией.

*Глюкокортикостероиды (для системного применения)*

Глюкокортикостероиды ослабляют антигипертензивное действие телмисартана. ***Гидрохлоротиазид***

*Нерекомендуемые сочетания лекарственных препаратов*

*Препараты лития*

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

*Сочетания лекарственных препаратов, требующие особого внимания*

*Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»*

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

* антиаритмические лекарственные препараты IA класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид, прокаинамид);
* антиаритмические лекарственные препараты IIIкласса (дофетилид, ибутилид, бретилия тозилат), соталол, дронедарон, амиодарон;
* другие (неантиаритмические) лекарственные средства, такие как:

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

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

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

- противогрибковые средства: азолы (вориконазол, итраконазол, кетоконазол, флуконазол);

- противомалярийные средства (хинин, хлорохин, мефлохин, галофантрин, лумефантрин);

- противопротозойные средства (пентамидин при парентеральном введении);

- антиангинальные средства (ранолазин, бепридил);

- противоопухолевые средства (вандетаниб, мышьяка триоксид, оксалиплатин, такролимус);

- противорвотные средства (домперидон, ондансетрон);

- средства, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд);

- антигистаминные средства (астемизол, терфенадин, мизоластин);

- прочие лекарственные средства (анагрелид, вазопрессин, дифеманила метилсульфат, кетансерин, пробукол, пропофол, севофлуран, терлипрессин, теродилин, флекаинид, цилостазол) в связи с увеличением риска желудочковых аритмий, особенно полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (фактор риска – гипокалиемия). Следует определить содержание калия в плазме крови и, при необходимости, корректировать его до начала комбинированной терапии гидрохлоротиазидом с указанными выше препаратами. Необходим контроль клинического состояния пациента, содержания электролитов плазмы крови и показателей ЭКГ. У пациентов с гипокалиемией необходимо применять препараты, не вызывающие полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт».

*Лекарственные средства, способные увеличивать продолжительность интервала QT*

Одновременное применение гидрохлоротиазида с лекарственными препаратами, способными увеличивать продолжительность интервала QT, должно основываться на тщательной оценке для каждого пациента соотношения ожидаемой пользы и потенциального риска (возможно увеличение риска развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»).

При применении таких комбинаций необходимо регулярно регистрировать ЭКГ (для выявления удлинения интервала QT), а также контролировать содержание калия в крови.

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

Увеличение риска развития гипокалиемии при одновременном применении с гидрохлоротиазидом (аддитивный эффект). Необходим регулярный контроль содержания калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. На фоне терапии гидрохлоротиазидом рекомендуется применять слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника. При одновременном применении гидрохлоротиазида и сердечных гликозидов следует регулярно контролировать концентрацию калия в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.

Рекомендуется прекратить прием гидрохлоротиазида за 2-3 дня до начала терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) для предотвращения развития симптоматической артериальной гипотензии.

Если это невозможно, то следует снизить начальную дозу ингибиторов АПФ.

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

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

*Теофиллин*

Теофиллин усиливает действие диуретиков.

*Недеполяризирующие миорелаксанты (например, тубокурарин)*

Возможно усиление эффекта недеполяризирующих миорелаксантов.

*Адреномиметики (прессорые амины)*

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

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

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

*Гипогликемические средства для приема внутрь и инсулин*

Тиазидные диуретики влияют на толерантность к глюкозе (возможно развитие гипергликемии) и снижают эффективность гипогликемических средств (может потребоваться коррекция дозы гипогликемических средств). Следует с осторожностью совместно применять гидрохлоротиазид и метформин в связи с риском развития лактоацидоза на фоне нарушения функции почек, вызванного гидрохлоротиазидом.

*Бета-адреноблокаторы, диазоксид*

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

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

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

*Амантадин*

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

*Флуконазол*

При многократном одновременном применении с гидрохлоротиазидом максимальная концентрация флуконазола в плазме крови увеличивается на 40%. Коррекция дозы флуконазола не требуется, однако данное взаимодействие следует принимать во внимание.

*Антихолинергические препараты (холиноблокаторы)*

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

*Цитотоксические (противоопухолевые) препараты*

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

*Метилдопа*

Описаны случаи гемолитической анемии при одновременном применении гидрохлоротиазида и метилдопы.

*Карбамазепин*

Риск развития симптоматической гипонатриемии. При одновременном применении гидрохлоротиазида и карбамазепина необходимо наблюдение за состоянием пациента и контроль содержания натрия в плазме крови.

*Циклоспорин*

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

*Пероральные антикоагулянты*

Тиазидные диуретики могут уменьшать эффект пероральных антикоагулянтов.

*Йодсодержащие контрастные вещества*

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

*Препараты кальция*

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

*Анионные обменные смолы (колестирамин и колестипол)*

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

Рекомендуется периодический контроль содержания калия в плазме крови в случаях, когда препарат, содержащий гидрохлоротиазид и телмисартан, назначен совместно с препаратами, которые могут вызывать гипокалиемию, а также с препаратами, способными повышать содержание калия в сыворотке крови.

**Особые указания**

*Состояния, способствующие повышению активности РААС*

У некоторых пациентов, вследствие подавления активности РААС, особенно при одновременном назначении лекарственных средств, действующих на эту систему, нарушается функция почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому терапия, сопровождающаяся подобной двойной блокадой РААС (например, при добавлении ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или прямого ингибитора ренина-алискирена к антагонистам рецепторов ангиотензина II), должна проводиться строго индивидуально и при регулярном контроле функции почек, в том числе, включая периодический контроль содержания калия и креатинина в сыворотке крови.

Применение тиазидных диуретиков у пациентов с нарушениями функции почек может приводить к азотемии. Рекомендуется периодический контроль функции почек.

*Реноваскулярная гипертензия*

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении лекарственных препаратов, влияющих на РААС, повышается риск развития выраженной артериальной гипотензии и почечной недостаточности.

*Нарушения функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени или прогрессирующими заболеваниями печени препарат, содержащий гидрохлоротиазид и телмисартан, должен применяться с осторожностью, поскольку даже небольшие изменения со стороны водно-электролитного баланса могут способствовать развитию «печеночной» комы.

*Влияние на метаболизм и функцию эндокринных желез*

У пациентов с сахарным диабетом может потребоваться изменение дозы инсулина или гипогликемических средств для приема внутрь. Во время проведения терапии тиазидными диуретиками может манифестировать латентно протекающий сахарный диабет.

В некоторых случаях при применении тиазидных диуретиков возможно развитие гиперурикемии и обострение течения подагры.

*Сахарный диабет*

У пациентов с сахарным диабетом и дополнительным сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов с сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца (ИБС), в случае применения препаратов, снижающих артериальное давление, таких как антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) или ингибиторы АПФ, может повышаться риск инфаркта миокарда и внезапной сердечно-сосудистой смерти. У пациентов с сахарным диабетом ИБС может протекать бессимптомно и поэтому может быть недиагностированной. У пациентов с сахарным диабетом перед началом применения препарата, содержащего гидрохлоротиазид и телмисартан, для выявления и лечения ИБС следует проводить соответствующие диагностические исследования, в том числе пробу с физической нагрузкой.

*Острая миопия и вторичная закрытоуголъная глаукома*

Гидрохлоротиазид, являясь производным сульфонамида, может вызвать идиосинкразическую реакцию в виде острой транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомами этих нарушений являются неожиданное снижение остроты зрения или боль в глазах, которые в типичных случаях возникают в течение от нескольких часов до нескольких недель после начала применения препарата. Если не проводится лечение, острая закрытоуголъная глаукома может привести к потере зрения. Основное лечение состоит в как можно более быстрой отмене гидрохлоротиазида. Необходимо иметь в виду, что, если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное консервативное или хирургическое лечение. К факторам риска развития острой закрытоугольной глаукомы, можно отнести сведения об аллергии к сульфонамидам или пенициллину в анамнезе.

*Нарушения водно-электролитного баланса*

При применении препарата, содержащего гидрохлоротиазид и телмисартан, как и в случае проведения диуретической терапии, необходим периодический контроль содержания электролитов в сыворотке крови. Тиазидные диуретики, в том числе гидрохлоротиазид, могут вызывать нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния (гипокалиемию, гипонатриемию и гипохлоремический алкалоз). Признаками, настораживающими в отношении этих нарушений, являются сухость слизистой оболочки полости рта, чувство жажды, общая слабость, сонливость, чувство беспокойства, миалгия или судорожные подергивания икроножных мышц, мышечная слабость, выраженное снижение АД, олигурия, тахикардия и такие желудочно-кишечные нарушения, как тошнота или рвота.

При применении тиазидных диуретиков может развиться гипокалиемия, но одновременное применение телмисартана может повышать содержание калия в крови. Риск гипокалиемии наиболее возрастает у пациентов с циррозом печени, при усиленном диурезе, при соблюдении бессолевой диеты, а также в случае одновременного применения
с глюкокортикостероидами, кальцитонином, АКТГ (адренокортитропный гормон), глицирризиновой кислотой (содержится в корне солодки). Телмисартан, входящий в состав препарата Телсартан®, наоборот, может привести к гиперкалиемии вследствие антагонизма к рецепторам ангиотензина II (подтип AT1). Хотя при применении комбинации гидрохлоротиазида и телмисартана клинически значимая гиперкалиемия не была зарегистрирована, следует принимать во внимание, что к факторам риска ее развития относятся почечная и/или сердечная недостаточность и сахарный диабет.

Данных о том, что препарат, содержащий гидрохлоротиазид и телмисартан, может уменьшать или предотвращать гипонатриемию, вызываемую приемом диуретиков, нет. Гипохлоремия обычно незначительна и лечения не требует.

Тиазидные диуретики могут уменьшать выведение кальция почками и вызывать (при отсутствии явных нарушений метаболизма кальция) преходящее и небольшое повышение содержания кальция в сыворотке крови. Более выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. Перед проведением оценки функции паращитовидных желез тиазидные диуретики должны быть отменены. Показано, что тиазидные диуретики увеличивают выведение магния почками, что может привести к гипомагниемии.

У пациентов с ишемической болезнью сердца применение любого гипотензивного средства, в случае чрезмерного снижения АД, может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

Требуется усиленный контроль за пациентами с нарушенным метаболизмом мочевой кислоты; тиазиды могут снижать количество йода, связывающегося с белками сыворотки крови, без проявления признаков нарушения функции щитовидной железы; есть информация о случаях развития фоточувствительности при приеме тиазидных диуретиков. Если реакция фоточувствительности возникнет в ходе лечения, рекомендуется приостановить лечение. Если принято решение о необходимости возобновления приема диуретика, необходимо защищать области тела, которые могут быть подвергнуты воздействию солнечного или ультрафиолетовых лучей типа А и избегать пребывания на солнце; гидрохлоротиазид может повышать концентрацию холестерина и триглицеридов в крови; гидрохлоротиазид может давать положительный результат при проведении допинг-контроля.

Имеются сообщения о развитии системной красной волчанки при применении тиазидных диуретиков.

Препарат Телсартан® Нможет, при необходимости, применяться совместно с другими гипотензивными средствами.

Препараты, содержащие гидрохлоротиазид и телмисартан, менее эффективны у пациентов негроидной расы.

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

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

**Форма выпуска**

Таблетки, 12,5 мг+40 мг и 12,5 мг+80 мг.

По 7 таблеток в блистере из (ПВХ/Аl/ПА) фольги/алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 6 или 10 таблеток в блистере из (ПВХ/А1/ПА) фольги/алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

Д-р Редди’с Лабораторис Лтд., Индия.

Dr. Reddy’s Laboratories Ltd., India.

**Адрес места производства**

Formulations Technical Operations-Unit-III, Survey № 41, Bachupally Village, Bachupally Mandal, Medchal Malkajgiri District, Telangana State, India – 500 090

**Сведения о рекламациях и нежелательных лекарственных реакциях направлять по адресу:**

Представительство фирмы «Д-р Редди’с Лабораторис Лтд.»:

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

тел.: +7 (495) 795-39-39

факс: +7 (495) 795-39-08