

## Инструкция по медицинскому применению

**Торговое название препарата:** Твардокс Н

**Действующее вещество (МНН):** телмисартан+гидрохлоротиазид

**Лекарственная форма:** таблетки для приема внутрь

**Состав:**

**Твардокс Н40:**

каждая таблетка содержит:

**активные вещества:**

телмисартан Ph.Eur. 40 мг;

гидрохлоротиазид Ph.Eur. 12,5 мг;

**вспомогательные вещества:** натрия гидрооксид, полисорбат 80, триэтанолламин, повидон, гипромеллоза, макрогол 6000, очищенная вода, маннитол, стеарат магния, натрия крахмал гликолят, краситель: красный оксид железа.

**Твардокс Н80:**

каждая таблетка содержит:

**активные вещества:**

Телмисартан Ph.Eur. 80 мг;

Гидрохлоротиазид Ph.Eur. 12,5 мг;

**вспомогательные вещества:** натрия гидрооксид, полисорбат 80, триэтанолламин, повидон, гипромеллоза, макрогол 6000, очищенная вода, маннитол, стеарат магния, натрия крахмал гликолят, краситель: красный оксид железа

**Описание:** непокрытые таблетки, двухслойные (один слой почти белого цвета, а другой слой розового цвета) двояковыпуклые, капсуловидные, гладкие с двух сторон.

**Фармакофармацевтическая группа:** антагонисты рецепторов ангиотензина II (AT1-подтип) в комбинациях.

**Код АТХ:** C09DA07

**Фармакологические действия**

**Фармакодинамика**

Твардокс Н представляет собой комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II – телмисартана и тиазидного диуретика – гидрохлоротиазида. Комбинация этих составляющих обеспечивает более высокий уровень анти гипертензивного эффекта, чем прием каждого из компонентов в отдельности. При приеме препарата один раз в сутки обеспечивается эффективное и длительное снижение артериального давления в пределах терапевтической дозы.

Телмисартан эффективен при пероральном приеме и является селективным (селективным) антагонистом рецепторов ангиотензина II подтипа 1 (AT1). Телмисартан замещает ангиотензин II, так как обладает высоким сродством к рецептору AT1 в месте связывания, которые ответственны за установленные эффекты ангиотензина II. Телмисартан избирательно и длительно связывается с рецепторами AT1 и не имеет средства к другим рецепторам, включая AT2 и другие AT рецепторы.

Функциональная роль указанных рецепторов еще не установлена, как и их эффекты при возможной гиперстимуляции ангиотензина II, уровень которого увеличивается под воздействием телмисартана. Телмисартан снижает уровень альдостерона в плазме крови и не подавляет активность ангиотензин превращающего фермента (кининаза II), с участием которого происходит снижение синтеза брадикина, поэтому потенцирования отрицательных эффектов брадикина не происходит.

Ингибирование ангиотензина II на фоне телмисартана держится более 24 часов и сохраняется до 48ч.

После приема телмисартана, антигипертензивная активность достигается в течение 3 часов. Максимальное снижение артериального давления в общем достигалось через 4-8 недель после начала лечения и продолжалось в течение длительной терапии. Антигипертензивный эффект удерживался на постоянном уровне в течение 24 ч.

У пациентов с гипертензией телмисартан снижает как систолическое, так и диастолическое давление, не влияя на частоту пульса.

При резком прекращении лечения телмисартаном артериальное давление постепенно возвращается к прежнему уровню в течение нескольких дней без развития «ребаунд-синдрома» (резкое повышение артериального давления).

Тиазиды влияют на реабсорбцию электролитов в канальцах почек, непосредственно увеличивая экскрецию натрия и хлоридов в примерно одинаковых количествах. Диуретический эффект гидрохлоротиазида приводит к снижению объема плазмы крови, увеличению уровня ренина в плазме крови, увеличению секреции альдостерона, что способствует увеличению выведения калия и бикарбонатов с мочой и, соответственно снижению уровня калия в сыворотке крови. Блокада ренин-ангиотензин альдостероновой системы при совместном применении телмисартана с диуретиками приводит к обратной потере калия организмом. При приеме гидрохлоротиазида, диурез начинается через 2 часа, максимальный эффект диуретического эффекта достигается через 4 часа после приема, действие длится 8-12 часов.

**Фармакокинетика**

**Телмисартан:**

При приеме внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность – примерно 50%. Плазма телмисартана достигается в течение 0,5-1,5 ч после применения. При приеме одновременно с пищей снижение AUC колеблется от 6% (при приеме дозы 40 мг) до 19% (при приеме дозы 160 мг). Через 3 ч после приема внутри концентрация в плазме крови выравнивается, независимо от приема пищи.

Связывание с белками плазмы крови значительное (более 99,5%), в основном с альбумином и α1-глобулином. Vd приблизительно 500 л. Метаболизируется телмисартан путем конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Метаболиты фармакологически неактивны.

T1/2 составляет более 20 ч. Выводится через кишечник в неизменном виде, выведение почками – менее 2%. Общий плазматный клиренс высокий (около 900 мл/мин).

**Фармакокинетика в особых клинических случаях:**

Наблюдается разница в концентрациях телмисартана в плазме крови у мужчин и женщин. Плазма и AUC приблизительно в 3 и 2 раза соответственно выше у женщин по сравнению с мужчинами без значимого влияния на эффективность. Тем не менее, усиления гипотензивного эффекта при этом у женщин не наблюдается.

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

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

При печеночной недостаточности T1/2 не изменяется.

**Гидрохлоротиазид:**

При пероральном применении концентрации гидрохлоротиазида достигаются через 1-3 ч. после приема. Принимая во внимание, что гидрохлоротиазид может кумулировать при почечной экскреции абсолютная биодоступность составляет 60%.

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

Гидрохлоротиазид не метаболизируется у человека и почти полностью выводится в неизменном виде через почки с мочой. Около 60% пероральной дозы выделяется в неизменном виде в течение 8 ч. Почечный клиренс 250-300 мл/мин.

Периодичность период полувыведения гидрохлоротиазида 10-15 ч.

**Показания к применению**

Лечение артериальной гипертензии.

Твардокс Н показан пациентам, у которых невозможно проводить контроль уровня артериального давления путем применения телмисартана или гидрохлоротиазида в виде монотерапии.

**Способ применения и дозы**

Твардокс Н следует принимать внутрь 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

Твардокс Н 40 может назначаться пациентам, у которых применение препарата Твардокс Н в дозе 40 мг или гидрохлоротиазида не приводит к адекватному контролю АД.

Твардокс Н 80 может назначаться пациентам, у которых применение препарата Твардокс Н в дозе 80 мг или Твардокс Н 40 не приводит к адекватному контролю АД.

*У пациентов с умеренной гипертензией тяжелой степени максимальная доза телмисартана 160 мг в сутки. Данная доза хорошо переносима и эффективна.*

При небольших или умеренных нарушениях функции почек не требуется измененной дозы препарата. У таких пациентов следует контролировать функцию почек (при КК более 30 мл/мин).

Измененный режим дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

У пациентов со средней и умеренной степенью нарушения печеночной функции доза препарата не должна превышать 40/12,5 мг один раз в сутки.

**Пожилым.**

Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов.

**Побочные действия**

анемия (в том числе апластическая, гемолитическая), подавление функции костного мозга, лейкопения, эозинофилия, нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения;

аллергические и анафилактические реакции;

гиперурикемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипергликемия, повышение уровня креатинина и креатин фосфокиназы, холестерина триглицеридов, печеночных ферментов в сыворотке крови;

беспокойство, депрессия, головкружение, слабость, обморочные состояния, бессонница, затуманенность, парестезии, нарушение сна, повышенная потливость;

нарушение зрения, проходящая «пелена перед глазами», ксантопсия; брадикардия, тахикардия, нарушения ритма сердца, гипотензия, ортостатическая гипотензия;

некротизирующие васкулиты;

инфекции верхних дыхательных путей, одышка, респираторный дистресс синдром (включая пневмонию и отек легких);

анорексия, снижение аппетита, сухость во рту, боли в желудке, гастрит, диарея, диспепсия, метеоризм, запоры, панкреатиты, скарлатинит;

нарушение функции печени, печеночная или холестазическая желтуха;

экзема, эритема, ангиоэдема, зуд, кожные эритематозные реакции, кожный васкулит, реакции фоточувствительности, сыпь, кожные реакции сходные с системной красной волчанкой (СКВ), реактивация СКВ, токсический эпидермальный некролиз;

артралгии, артрозы, боли в спине, боли или судороги в ногах, миалгии, тендинит, мышечный спазм;

инфекции мочевыводящих путей, почечная дисфункция, включая острую почечную недостаточность, интерстициальный нефрит, глюкозурия;

импотенция;

триггеподобные симптомы, боли в груди, лихорадка.

**Противопоказания**

повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;

беременность и период лактации;

холестаз и обструкция желчевыводящих путей;

тяжелые нарушения функции печени;

тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

редфракция гипокалиемия и гиперкалиемия;

возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены);

наследственная форма непереносимости фруктозы.

С осторожностью: большие с нарушенной функцией печени или прогрессирующим заболеваниями печени, так как незначительные изменения водно-электролитного баланса могут привести к печеночной коме.

Существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности на фоне приема препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему у пациентов с билатеральным стенозом почечной артерии или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

**Лекарственные взаимодействия**

При совместном применении Твардокс Н с:

x литием наблюдаются редкие случаи обратимого увеличения концентрации лития в сыворотке крови и развития интоксикации литием, вследствие снижения почечного клиренса лития. В этой связи совместное применение лития и Твардокс Н не рекомендуется. При необходимости совместного назначения этих препаратов следует проводить мониторинг уровня лития в плазме крови, а пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача;

x препаратами, приводящими к потере калия и гипокалиемии (калиевые диуретики, слабительные, кортикостероиды, гормоны коры надпочечников, амфотерицин, карбеноксолон, натриевая соль пенициллина G, салциловая кислота и ее производные) следует проводить строгий контроль уровня калия в плазме крови. Эти препараты могут потенцировать гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида;

x лекарственными средствами, зависящими от колебания уровня калия в крови (гликозиды наперстянки) и также с препаратами, вызывающими желудочно-желудочные тахикардии (антиаритмические средства: хинидин, гидрокхинидин, дезоперамиды, левокардон, соталол, дофетилдид, ибутилдид), тиазидазин, хлорпромазин, левопромазин, трифторперазин, циаемазин, сульпирид, султоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол, бепридил, цисаприд, дифеманил, эритромицин IV, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV следует проводить периодический мониторинг уровня калия в сыворотке крови и проведение электрокардиографии, поскольку гипокалиемия является предрасполагающим фактором для возникновения желудочковой тахикардии;

x другими антигипертензивными препаратами возможно потенцирование их антигипертензивного эффекта;

x алкоголем, барбитуратами, наркотическими средствами или антидепрессантами возможно потенцирование ортостатической гипотензии;

x баклофеном, амифостинем возможно потенцирование антигипертензивного эффекта;

x противодиабетическими средствами (пероральными и инсулин) требуется коррекция дозы противодиабетических средств;

x метформином возникает риск развития лактацидоза, обусловленного совместным назначением входящим в состав препарата гидрохлоротиазида;

x хлестирамомом и хлестериномыми смолами снижается всасывание гидрохлоротиазида;

x нестероидными противовоспалительными средствами снижается диуретический, натрийуретический и антигипертензивный эффекты тиазидных диуретиков у некоторых пациентов. У пожилых пациентов и обезвоженных больных может быть риск развития острой почечной недостаточности, поэтому следует проводить достаточную гидратацию и мониторинг функции почек;

x прессорными аминами (норадреналин) увеличивается влияние

прессорных аминов;

x не деполаризующими релаксантами скелетной мускулатуры (тубокурарин) наблюдается потенцирование эффекта не деполаризующих релаксантов;

x лекарственных препаратами, применяемых для лечения подагры требуется коррекция дозы урикозурических средств, так как гидрохлоротиазид может увеличить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Совместный прием саллопуринолом может привести к реакции гиперчувствительности к аллопуринолу;

x солями кальция возможно увеличение уровня кальция в крови из-за задержки его элиминации. Если назначаются витаминные, содержащие кальций, следует проводить контроль его уровня в крови и соответственно скорректировать дозу;

x бета-блокаторами и диазоксидом возможно потенцирование гипергликемического эффекта бета-блокаторов и диазоксида;

x антихолинэргическими средствами (напр. атропин, биперидин) возможно увеличение биодоступности тиазидных диуретиков;

x аматадином возможно увеличение риска развития побочных эффектов вызванных приемом аматадины;

x цитотоксическими препаратами (например циклофосфамид, метотрексат): возможно снижение почечной экскреции цитотоксических препаратов и потенцирование их миелосупрессивных эффектов.

**Особые указания**

Нет данных о применении препарата Твардокс Н у пациентов перенесших трансплантацию почки. В связи с недостаточным клиническим опытом применения Твардокс Н у больных со средней и умеренной почечной недостаточностью, рекомендуется проводить регулярный мониторинг уровня калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови и данного контингента. У пациентов с почечной недостаточностью может отмечаться азотемия, ассоциированная с использованием тиазидных диуретиков.

Симптоматическая гипотензия, особенно после первой дозы, может происходить у пациентов, которые целенаправленно находятся на диете с ограниченным приемом натрия и жидкости, а также у пациентов с рвотой и диареей. Такие состояния должны быть скорректированы до приема препарата Твардокс Н.

Твардокс Н может вызвать развитие острой гипотензии, гиперзотемии, олигурии и, в редких случаях развитие острой почечной недостаточности при совместном приеме с препаратами, влияющими на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, а также у пациентов, у которых сосудистый тонус и функция почек зависят преимущественно от деятельности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, при тяжелой стойкой сердечной недостаточности или скрытой почечной недостаточности, включая стеноз почечной артерии).

Пациенты с первичным альдостеронизмом, как правило, не реагируют на терапию анти гипертензивными препаратами, влияющими на систему ренин-ангиотензин-альдостерон. Следовательно, использование Твардокс Н не рекомендуется у таких пациентов.

Твардокс Н следует с осторожностью назначать пациентам, страдающим стенозом аортального или митрального клапана или обструктивной гипертензивной кардиомиопатией.

Терапия тиазидными диуретиками может повышать чувствительность к глюкозе. Поэтому у пациентов, больных сахарным диабетом (СД) рекомендуется коррекция дозы инсулина или оральных гипогликемических препаратов. Тиазидные диуретики могут способствовать манифестации сахарного диабета. Увеличение уровня холестерина и триглицеридов может также ассоциироваться с проводимой терапией тиазидными диуретиками; однако при дозозидогидрохлоротиазида 12,5 мг отмечаются минимальные или даже отсутствие побочных эффектов. У некоторых пациентов, получающих тиазидные диуретики могут отмечаться гиперурикемия или острая подагра.

**Электролитный дисбаланс.**

При проведении диуретической терапии следует контролировать анализ крови на электролитный состав.

В процессе лечения гидрохлоротиазидом могут отмечаться электролитные нарушения (включая гипокалиемия, гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз). Признаками электролитного дисбаланса являются: сухость во рту, жажда, слабость, сонливость, дремота, беспокойство, мышечные боли или судороги, мышечная усталость, гипотензия, олигурия, тахикардия, тошнота, рвота.

Применение телмисартана способствует снижению гипокалиемии, вызванной применением тиазидных диуретиков. Риск развития гипокалиемии выше у пациентов с циррозом печени, у пациентов, находящихся на не рациональном приеме электролитов и прошедших параллельно курс терапии кортикостероидами, в частности аденокортикостероидами.

При приеме телмисартана может наблюдаться развитие гиперкалиемии. Факторами риска для развития гиперкалиемии являются почечная недостаточность и/или сердечная недостаточность и сахарный диабет. Калий-сберегающие диуретики, добавки, содержащие калий или препараты, содержащие калиевые соли должны назначаться с осторожностью при приеме Твардокс Н.

На фоне терапии препаратом Твардокс Н может наблюдаться дефицит хлоридов умеренного характера, не требующего лечения.

Тиазиды могут снижать выведение кальция с мочой, способствуя легкой или умеренной гиперкальциемии, что, в целом, не вызывает нарушенной обмена кальция в организме. Признаком тяжелой гиперкальциемии является скрытый гиперпаратиреозидизм. Поэтому необходимо прекратить прием тиазидов до момента получения результатов исследования уровня паратиреоидного гормона.

Тиазиды увеличивают выведение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии.

У пациентов с кардиомиопатией или ишемической болезнью сердца чрезмерное снижение артериального давления может приводить развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Могут наблюдаться реакции гиперчувствительности у пациентов, чаще всего у пациентов с наличием в анамнезе реакций гиперчувствительности или бронхиальной астмы.

Тиазидные диуретики могут способствовать обострению системной красной волчанки.

**Применение во время беременности и лактации**

Применение препарата Твардокс Н противопоказано во время беременности и в период лактации.

Телмисартан не обладает тератогенным действием, но оказывает фетотоксическое действие.

Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во время II и III триместра беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигодрамнион, замедление оссификации костей черепа), а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Гидрохлоротиазид проникает через плацентарный барьер. Во II и III триместрах применение препарата может вызывать водно-электролитные нарушения у плода, а также, возможно, и другие нарушения, которые известны у взрослых. Сообщалось о развитии неонатальной тромбоцитопении, желтухи (у плода или у новорожденного) в случае приема матерью гидрохлоротиазида.

Пока не известно, проникает ли телмисартан в грудное молоко, гидрохлоротиазид проникает в грудное молоко и может ингибировать лактацию. Поэтому препарат противопоказан к применению в период лактации.

В случае планирующейся беременности следует заменить препарат Твардокс Н другими препаратами, разрешенными к применению во время беременности. Если беременность установлена, следует немедленно прекратить прием препарата.

Исследование влияния комбинации телмисартана и гидрохлоротиазида на фертильность человека не проводилось.

**Особенности влияния лекарственных средств на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами:**

Управление автомобилем или приборами сложной конструкции период проведения антигипертензивной терапии из-за возможности развития головокружения или сонливости.

**Передозировка**

**Симптомы:** наиболее частыми проявлениями передозировки телмисартана могут быть развитие гипотензии и тахикардии; в редких случаях возможно развитие брадикардии. Передозировка гидрохлоротиазидом приводит чаще всего к электролитному дисбалансу (гипокалиемия, гипонатриемия) и дегидратации в результате интенсивного диуреза, могут быть тошнота и сонливость. Гипокалиемия может приводить к мышечному спазму и/или обострению сердечной аритмии вызванной в основном совместным применением гликозидов наперстянки или определенными противоритмическими средствами.

**Лечение:** должно быть симптоматическим и поддерживаемым и зависит от времени приема пищи и от тяжести симптомов. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением врача. Рекомендуются меры включая в себя промывание рвоты и/или промывание желудка, прием активированного угля. Необходим тщательный мониторинг уровня электролитов и креатинина сыворотки крови. При развитии гипотензии пациента следует поместить в горизонтальное положение и срочно провести регидратационную и солевою терапию. Телмисартан не выводится с помощью гемодиализа. Не установлено, до какого уровня гидрохлоротиазид выводится путем гемодиализа.

**Форма выпуска**

**Твардокс Н40 или Н80:** 7 таблеток в каждом блистере, 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

**Условия хранения**

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Препарат не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец торговой марки и регистрационного удостоверения:**

**ВЕЛДЕПАРМ LIFE SCIENCES PVT. LTD.**

E-186, Бх Рум оф Р.гауцуи Фло,

Грейте Кайлаш-1, Нью Дели-110048,

Дели, Индия.

**Производитель**

Инд-Свифт Лтд.

Офис NH-21, деревня Джавахарлур, Техсил

Дера Басси, район Сас Нагар (Мохали),

Пенджаб - 140507, Индия

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственного средства на территории Республики Узбекистан**

ООО «Ameliya Pharm Service», ул. Ойбек, 36, 100015, г. Ташкент, Узбекистан

тел: +998 78 150 50 81, +998 78 150 50 82.

e-mail: uzdrugafety@evoleot.co.uk