

ТВАРДОКСН

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Торговое название:

Твардокс Н

Международное непатентованное название:

Телмисартан + Гидрохлоротиазид

Лекарственная форма:

Таблетки для приема внутрь.

Состав:

Твардокс Н40: каждая таблетка содержит:

Активные вещества:

Телмисартан 40 мг

Гидрохлоротиазид 12,5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, гидроксид натрия, полисорбат 80, триэтанолламин, повидон, гипромеллоза, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль), магния стеарат, натрия крахмалгликолят, оксид железа красный.

Твардокс Н80: каждая таблетка содержит:

Активные вещества:

Телмисартан 80 мг

Гидрохлоротиазид 12,5 мг

Вспомогательные вещества: маннитол, гидроксид натрия, полисорбат 80, триэтанолламин, повидон, гипромеллоза, макрогол 6000 (полиэтиленгликоль), магния стеарат, натрия крахмалгликолят, оксид железа красный.

Описание:

Непокрытые таблетки, двухслойные (один слой белый цвета, а другой слой розового цвета), двояковыпуклые, капсуловидные, плоские с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа:

Антигипертензивный А II антагонисты в комбинации с другими препаратами. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с диуретиками. Телмисартан и диуретики.

Код АТХ: C09DA07.

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика:

Твардокс Н представляет собой комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II - телмисартана и тиазидного диуретика - гидрохлоротиазида. Комбинация этих составляющих обеспечивает более высокий уровень антигипертензивного эффекта, чем прием каждого из компонентов в отдельности.

Прием препарата Твардокс Н один раз в день в терапевтических дозах обеспечивает эффективное и плавное снижение артериального давления.

Телмисартан: является эффективным и специфическим (селективным) антагонистом рецепторов ангиотензина II (гипа АТ1). Телмисартан с очень высокой степенью связности образует связь только с подтипом АТ1 – рецептором ангиотензина II. Телмисартан не обладает средством к другим рецепторам, в том числе к АТ2 – рецепторам ангиотензина, и к другим, менее изученным, АТ рецепторам. Функциональное значение этих рецепторов, а также эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином, в концентрации которого увеличивается при назначении телмисартана, не известны.

Телмисартан приводит к снижению уровня альдостерона в крови. Телмисартан не ингибирует ренин в плазме человека и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не подавляет активность ангиотензин превращающего фермента (киназа II), с участием которого происходит процесс синтеза брадикинина. Поэтому нет усиления побочных эффектов, вызываемых брадикинином.

У пациентов телмисартан в дозе 80 мг практически полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Ингибирующее действие сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов.

После приема первой дозы телмисартана антигипертензивная активность постепенно становится заметной в течение 3 часов. Максимальное снижение артериального давления постепенно достигается через 4 недели после начала лечения и поддерживается в течение длительного лечения.

У пациентов с гипертензией телмисартан снижает систолическое и диастолическое артериальное давление без изменения частоты сердечных сокращений.

Антигипертензивная эффективность телмисартана сопоставима с антигипертензивными препаратами других классов (что продемонстрировано в клинических исследованиях сравнения телмисартана с амлодином, атенололом, энalapрилом, гидрохлоротиазидом, лозартаном, лизиноприлом, рамиприлом и валсартаном).

В случае резкой отмены телмисартана артериальное давление постепенно возвращается к значениям до лечения в течение нескольких дней без признаков быстрого возобновления гипертензии (нет синдрома «отмены»).

В клинических исследованиях при прямом сравнении двух видов антигипертензивного лечения частота случаев сухого кашля у пациентов, принимавших телмисартан, была значительно ниже, чем у получавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Гидрохлоротиазид: является тиазидным диуретиком. Механизм антигипертензивного эффекта тиазидных диуретиков полностью не известен. Тиазиды действуют на почечные тубулярные механизмы реабсорбции электролитов, прямо повышая выделение натрия и хлорида в приближающейся эквивалентных количествах. Диуретическое действие гидрохлоротиазида уменьшает объем плазмы, повышает активность ренина плазмы, повышает секретно альдостерона с последующим увеличением потери калия и бикарбоната е мочой и снижением калия в сыворотке. Предполагается сквозная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при сочетанном приеме телмисартана имеет тенденцию к обратимости по мере калия, связанной с этими диуретиками.

При приеме гидрохлоротиазида повышение диуреза наблюдается через 2 часа, максимальный эффект наступает приблизительно через 4 часа, в то время как продолжительные действия составляет около 6-12 часов.

Эпидемиологические исследования показали, что длительное лечение гидрохлоротиазидом уменьшает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от них.

Фармакокинетика:

Одновременное применение гидрохлоротиазида и телмисартана не оказывает влияния на фармакокинетику этих препаратов.

Всасывание

Телмисартан: после приема внутрь телмисартан абсорбируется быстро, максимальная концентрация телмисартана достигается через 0,5–1,5 ч. Средняя абсолютная биодоступность телмисартана – около 50%. Прием пищи незначительно снижает биодоступность телмисартана с уменьшением значения площади под кривой «концентрация в плазме – время» (AUC) от 6% при приеме в дозе 40 мг до 19% при приеме в дозе 160 мг. Через 3 часа после приема телмисартана концентрация в плазме крови стабилизируется и не зависит от приема пищи. Незначительное уменьшение AUC не вызывает снижения терапевтической эффективности.

Фармакокинетика телмисартана при пероральном приеме имеет нелинейный характер при приеме доз в диапазоне 20 мг – 160 мг с более чем пропорциональным увеличением концентраций в плазме (Сmax и AUC) при увеличении дозы. Телмисартан не накапливается в плазме крови в значительной мере при повторном применении.

Гидрохлоротиазид: после приема внутрь максимальная концентрация гидрохлоротиазида достигается приблизительно через 1,0–3,0 часа после приема. Абсолютная биодоступность гидрохлоротиазида составляет приблизительно 60%.

Распределение

Телмисартан: обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (>99,5%), в основном с альбумином и альфа-1 кислотным гликопротеином. Объем распределения составляет приблизительно 500 л.

Гидрохлоротиазид: на 6% связывается с белками плазмы и его видимый объем распределения составляет 0,8–0,3 л/кг.

Метаболизм и выведение

Телмисартан: после перорального применения, 14С-меченного телмисартана большая часть дозы (> 97%) выводится с калом путем билиарной экскреции; очень незначительные количества были обнаружены в моче. Метаболизируется путем конъюгирования исходного вещества с фармакологически неактивными ацил-глюкуронидом, единственным глюкуронидом, идентифицированным у человека.

После применения одной дозы 14С-меченного телмисартана глюкуронид обнаруживается приблизительно 11% измеренной радиоактивности в плазме крови. Изобферменты цитохрома Р450 не участвуют в метаболизме телмисартана. Объем плазменный клиренс телмисартана составляет приблизительно 1500 мл/мин, терминальный период полувыведения более 20 часов.

Гидрохлоротиазид: у человека не метаболизируется и выделяется почти полностью в неизменном виде с мочой. Около 60% принятой дозы почти полностью выводится в виде неизменного вещества в течение 48 часов. Почечный клиренс составляет приблизительно 250–300 мл/мин. Конечный период полувыведения гидрохлоротиазида составляет 10–15 часов.

Пациенты пожилого возраста: фармакокинетика телмисартана у пациентов пожилого возраста и моложе 65 лет не отличается.

Пол: концентрация телмисартана в плазме крови у женщин в 2–3 раза выше, чем у мужчин. Однако в клинических исследованиях не было выявлено значительного повышения артериального давления или частоты случаев ортостатической гипотензии у женщин. Нет необходимости в коррекции дозы. Отмечалась тенденция к более высокой концентрации гидрохлоротиазида в плазме крови у женщин, по сравнению с мужчинами.

Клинически значимая кумуляция телмисартана не обнаружена.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечная экскреция не влияет на клиренс телмисартана. На основании опыта применения препарата у пациентов со слабой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин, в среднем около 50 мл/мин) показано, что коррекция дозы не является необходимой у пациентов со сниженной функцией почек. Телмисартан не выводится из крови во время гемодиализа. У пациентов с нарушениями функции почек скорость выведения гидрохлоротиазида понижена.

В исследовании у пациентов со средним клиренсом креатинина 90 мл/мин период полувыведения гидрохлоротиазида был увеличен. У пациентов с нефункционирующей почкой период полувыведения составляет около 34 часов.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается увеличение абсолютной биодоступности до 100%. Период полувыведения не изменяется при печеночной недостаточности.

Показания к применению:

• артериальная гипертензия (в случае неэффективности телмисартана или гидрохлоротиазида в монотерапии).

Противопоказания:

• повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;

• беременность и период лактации;

• холестаз и obstructивные заболевания желчевыводящих путей;

• тяжелые нарушения функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью);

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

• стойкая гипокалиемия и гиперкальциемия;

• совместный прием препарата Твардокс Н с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²);

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

• наследственная форма непереносимости фруктозы.

С осторожностью:

• двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки;

• тяжелые нарушения функций почек;

• нарушения функции печени или прогрессирующие заболевания печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью);

• снижение ОЦК вследствие предшествующей терапии диуретиками, ограничения приема поваренной соли, диарей или рвоты;

• гиперкалиемия;

• состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует);

• хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК (функциональный класс) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации;

• стеноз аортального и митрального клапана;

• идиопатический гипертрофический субархатальный атеросклероз;

• гипертрофическая obstructивная кардиомиопатия;

• сахарный диабет;

• первичный альдостеронизм;

• подагра;

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Применение препарата Твардокс Н противопоказано во время беременности.

Телмисартан

Использование антагонистов рецепторов ангиотензина II во время первого триместра беременности не рекомендуется, эти препараты не следует назначать во время беременности. При диагностировании беременности прием препарата следует немедленно прекратить. При необходимости должна назначаться 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 тератогенные влияния выявлено не было, но установлена фетотоксичность. Известно, что воздействие антагонистов рецепторов ангиотензина II во время второго и третьего триместров беременности вызывает у человека фетотоксичность (снижение функции почек, олигогидрамино, замедление ossификации черепа), а также неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипонатриемия, гипонатриемия). Пациентам, планирующим беременность следует назначать альтернативную терапию. Если лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II проводилось во время второго триместра беременности, рекомендуется проверка ультразвуковым методом функции почек и состояния черепа у плода.

Новорожденные, матери которых получали антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны тщательно наблюдаться в отношении 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 использование во время второго и третьего триместров беременности может нарушать фетоплацентарную перфузию и вызывать такие изменения у матери и плода, как желтуха, перушение электролитного баланса и тромбоцитопения.

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

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

Терапия препаратом Твардокс Н противопоказана в период грудного вскармливания.

Исследования влияния на фертильность человека не проводились.

Способ применения и дозы:

Твардокс Н принимают 1 раз в день, запивая небольшим количеством воды.

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

Твардокс Н 80 мг 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 артериальной гипертензией тяжелой степени максимальная суточная доза телмисартана 160 мг в сутки. Данная доза хорошо переносима и эффективна.

Нарушения функции почек:

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

Нарушения функции печени:

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

Пожилые пациенты:

Не требуется коррекции дозы у пожилых пациентов.

Побочные действия:

¹⁾ ожидающиеся на основании опыта применения телмисартана

²⁾ ожидающиеся на основании опыта применения гидрохлоротиазида

³⁾ побочные эффекты, которые не наблюдались в клинических исследованиях при одновременном применении телмисартана и гидрохлоротиазида, но ожидаются во время применения препарата Твардокс Н.

⁴⁾ со стороны дыхательной системы: респираторный дистресс синдром (включая пневмонию и отек легких)^{1, 3}, одышка³

⁵⁾ со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия¹, тахикардия³, брадикардия³, выраженное снижение АД (включая ортостатическую гипотензию)³

⁶⁾ со стороны центральной нервной системы: обморок/предобморочное состояние³, парестезии³, нарушения сна³, бессонница³, головокружение³, тремор³, тревога³, депрессия³, повышенная возбудимость³.

⁷⁾ со стороны пищеварительной системы: диарея³, запор³, сухость слизистой оболочки полости рта³, метеоризм³, боль в животе³, заложенность³, рвота³, гастрит³, снижение аппетита³, анорексия³, гипертоническая³, гипогликемическая³, панкреатит³, нарушение функции печени³, заболевания печени³, желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая)³, диспепсия^{1) 2)}.

⁸⁾ со стороны кожных покровов: повышенное потоотделение³

⁹⁾ со стороны костно-мышечной системы: боль в спине³, спазмы мышц³, миалгия³, артралгия³, судороги икрожных мышц³, боль в нижних конечностях³, артрит³, боль в сухожилиях (тендинитоподобные симптомы)¹, боль в грудной клетке³.

¹⁰⁾ со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: анемия¹, апластическая анемия³, гемолитическая анемия³, тромбоцитопения³, лейкопения³, нейтропения³, агранулоцитоз³, угнетение функции костного мозга³.

¹¹⁾ со стороны мочевыделительной системы: почечная недостаточность, включая острую почечную недостаточность³, интерстициальный нефрит³, глюкозурия³.

¹²⁾ со стороны органов зрения: нарушение зрения³, преходящая нечеткость зрения³, скотопсия³.

¹³⁾ со стороны репродуктивной системы: импотенция³.

Инфекции: сепсис, включая случаи с летальным исходом¹, инфекции верхних дыхательных путей (включая фарингит, синусит)^{1, 3}, инфекции мочевыводящих путей (включая цистит)¹, воспаление слюнных желез³.

Метаболические нарушения: повышение концентрации креатинина в плазме крови¹, повышение активности печеночных ферментов³, повышение активности креатинифосфокиназы³, повышение концентрации мочевой кислоты крови³, гипертриглицеридемия³, гипокалиемия³, гиперкальциемия³, гипонатриемия³, нарушение водно-электролитного баланса³, гиперурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)¹, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови¹.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции^{1) 2}, аллергические реакции¹, экзема³, лекарственная сыпь^{1) 2}, токсичный эпидермальный некроз^{1) 2}, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³.

обострение или усиление кожных симптомов обострение кожной красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, нарушение водно-электролитного баланса³, гиперурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)¹, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови¹.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции^{1) 2}, аллергические реакции¹, экзема³, лекарственная сыпь^{1) 2}, токсичный эпидермальный некроз^{1) 2}, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³.

обострение или усиление кожных симптомов обострение кожной красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, нарушение водно-электролитного баланса³, гиперурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)¹, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови¹.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции^{1) 2}, аллергические реакции¹, экзема³, лекарственная сыпь^{1) 2}, токсичный эпидермальный некроз^{1) 2}, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³.

обострение или усиление кожных симптомов обострение кожной красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, нарушение водно-электролитного баланса³, гиперурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)¹, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови¹.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции^{1) 2}, аллергические реакции¹, экзема³, лекарственная сыпь^{1) 2}, токсичный эпидермальный некроз^{1) 2}, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³.

обострение или усиление кожных симптомов обострение кожной красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, нарушение водно-электролитного баланса³, гиперурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)¹, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови¹.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции^{1) 2}, аллергические реакции¹, экзема³, лекарственная сыпь^{1) 2}, токсичный эпидермальный некроз^{1) 2}, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³.

обострение или усиление кожных симптомов обострение кожной красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, нарушение водно-электролитного баланса³, гиперурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)¹, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови¹.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции^{1) 2}, аллергические реакции¹, экзема³, лекарственная сыпь^{1) 2}, токсичный эпидермальный некроз^{1) 2}, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³.

обострение или усиление кожных симптомов обострение кожной красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, нарушение водно-электролитного баланса³, гиперурикемия³, снижение ОЦК², гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом)¹, ухудшение гликемического контроля³, снижение уровня гемоглобина в крови¹.

Аллергические реакции: ангионевротический отек (включая случаи с летальным исходом)³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³, крапивница³, анафилактические реакции^{1) 2}, аллергические реакции¹, экзема³, лекарственная сыпь^{1) 2}, токсичный эпидермальный некроз^{1) 2}, токсическая кожная сыпь³, волчаночноподобные кожные проявления³.

обострение или усиление кожных симптомов обострение кожной красной волчанки³, некротический васкулит³, кожный васкулит³, реакция фотосенсибилизации³, эритема³, кожный зуд³, сыпь³