

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау
комитеті» РММ төрағасының
20_ жылғы «___» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Телмисартан Н-Тева, 80 мг/25 мг, таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Телмисартан

Гидрохлортиазид

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Әр таблетканың құрамында

белсенді заттар: 80 мг телмисартан және 25 мг гидрохлортиазид.

Дәрілік препараттың құрамында ескерілуі қажет қосымша заттар:

әр таблетканың құрамында 354.20 мг лактоза моногидраты және 56.74 мг сорбитол (Е420) бар.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Таблеткалар.

Пішіні капсула тәрізді, екі қабатты таблеткалар: бір қабаты – ақтан ақ дерлік түске дейін, екінші қабаты – сары түсті, сары жағында сындыру сызығы бар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- ересектерде эссенциальді артериялық гипертензияны емдеуде (монотерапия түріндегі телмисартан тиімсіз болған жағдайында)

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Телмисартан Н-Тева телмисартанды монотерапия түрінде қолдану артериялық қысымның қалыпқа келуіне әкелмейтін пациенттерге қабылдау керек.

Дозалануы бекітілген, біріктірілген препаратқа көшер алдында екі компоненттің әрқайсысының дозасын жеке титрлеу ұсынылады. Монотерапиядан біріктірілген препаратты қабылдауға тікелей ауысуға болады.

80/12.5 мг Телмисартан Н-Тева препаратын қолдану артериялық қысымның қалыпқа келуіне әкеп соқпайтын пациенттерге немесе бөлек қолданған кезде бұрын жағдайы телмисартанмен немесе гидрохлортиазидпен тұрақтандырылған пациенттерге күніне бір рет 80 мг/25 мг Телмисартан Н-Тева тағайындауға болады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясына кезеңдік бақылау жүргізу ұсынылады (4.4-бөлімді қараңыз)

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының жеңіл және орташа бұзылулары бар пациенттерде препараттың тәуліктік дозасы күніне бір рет 40 мг/12,5 мг-дан аспауы тиіс. Телмисартан Н-Теваны бауыр функциясының ауыр бұзылыстары бар пациенттерге қолдануға болмайды. Тиазидтер бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге сақтықпен қолданылуы тиіс (4.4-бөлімді қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Дозаны түзету қажет емес.

Балалар

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде Телмисартан Н-Тева препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Телмисартан Н-Тева күніне бір рет қабылданып, аздаған су мөлшерімен ішіледі. Телмисартан Н-Теваны тамақ ішуге қарамастан қабылдауға болады.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әрекет етуші затқа немесе 6.1-бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- сульфонамидтердің басқа туындыларына (гидрохлоротиазид сульфонамидтің туындысы болып табылады) аса жоғары сезімталдық
- жүктіліктің екінші және үшінші триместрі (4.4 және 4.6-бөлімдерді қараңыз)
- холестаз және өт шығару жолдарының обструктивтік аурулары
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы
- бүйректің ауыр жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі <30 мл/мин)
- тұрақты гипокалиемия, гиперкальциемия
- тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Ларр (ЛААП)-лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар адамдар
- тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы бар пациенттер

Құрамында алискирен бар препараттармен бірге Телмисартан Н-Теваны қант диабеті немесе бүйрек функциясы бұзылған (ШСЖ < 60 мл/мин/1,73 м²) пациенттерге қолдануға болмайды (4.5 және 5.1-бөлімді қараңыз).

18 жастан кіші балалар мен жасөспірімдерге Телмисартан Н-Тева препаратын тағайындау ұсынылмайды.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Жүктілік

Ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қабылдауды жүктілік кезінде бастауға болмайды. Ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен үздіксіз емдеу қажет деп саналатын жағдайлардан басқа, жүктілікті жоспарлаған пациенттер жүктілік кезінде қолдану үшін белгіленген қауіпсіздік бейіні бар баламалы гипотензивті емдеуге ауыстырылуы тиіс. Жүктілік диагнозы қойылған кезде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен емдеуді дереу тоқтату керек және қажет болған жағдайда, баламалы емді бастау керек (4.3 және 4.6-бөлімдерді қараңыз).

Бауыр жеткіліксіздігі

Телмисартан Н-Тева холестазбен, өт шығару жолдарының обструктивті ауруларымен немесе бауыр функциясының ауыр бұзылуымен ауыратын пациенттерге қарсы көрсетілген (4.3-бөлімді қараңыз), себебі телмисартан негізінен өтпен шығарылады. Мұндай науқастарда телмисартанмен байланысты бауыр клиренсінің төмендеуін күтуге болады.

Бауыр функциясы бұзылған немесе бауырдың үдемелі аурулары бар науқастарға Телмисартан Н-Теваны сақтықпен қолданған жөн, себебі су-тұз теңгерімінің шамалы өзгерістері бауыр комасына әкелуі мүмкін. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде Телмисартан Н-Теваны пайдаланудың клиникалық тәжірибесі жоқ.

Реноваскулярлы гипертензия

Бүйрек артериясының екі жақты стенозы немесе ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесіне әсер ететін дәрілік препараттар қабылдайтын жалғыз жұмыс істейтін бүйректің артерия стенозы бар пациенттерде ауыр гипотензияның және бүйрек жеткіліксіздігінің жоғары даму қаупі болады.

Бүйрек жеткіліксіздігі және бүйрек трансплантациясы

Телмисартан Н-Теваны бүйрек функциясы ауыр бұзылған (креатинин клиренсі 30 мл/мин-нан кем) науқастарға қолдануға болмайды (4.3-бөлімді қараңыз).

Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі немесе жақында бүйрегі трансплантацияланған пациенттерде Телмисартан Н-Теваны пайдалану тәжірибесі жоқ. Бүйрек функциясының аздаған немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде Телмисартан Н-Тева қолдану тәжірибесі шектеулі, сондықтан сарысудағы калий, креатинин және несеп қышқылы деңгейін жүйелі бақылау ұсынылады. Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде тиазидті диуретиктер пайдаланумен байланысты азотемия дамуы мүмкін.

Айналымдағы қан көлемінің (АҚК) азаюы

АҚК төмендеген және/немесе диуретиктермен қарқынды ем салдарынан натрий мөлшері төмендеген, тағаммен тұз тұтынуы төмен, диарея немесе құсу бар пациенттерде, әсіресе, алғашқы дозаны қабылдағаннан кейін симптоматикалық гипотензияны байқауға болады. Мұндай жай-күйлерді Телмисартан Н-Тева препараты тағайындалғанша түзету керек.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы:

АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді бірге қолдану гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының (соның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігі) төмендеу қаупін арттырады деген дәлел бар. АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді біріктіріп қолдану арқылы ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің қосарлы блокадасы ұсынылмайды. Егер қосарлы блокадамен емдеу абсолютті түрде қажет деп есептелсе, ол тек маманның бақылауымен және бүйрек функциясының, электролиттердің және артериялық қысымның жиі мұқият мониторингі шартымен жүзеге асырылуы тиіс. Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін және ангиотензин II рецепторларының блокаторларын бір мезгілде қолдануға болмайды.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесін стимуляциясымен байланысты басқа жағдайлар

Тамыр тонуы және едәуір дәрежеде ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесі белсенділігіне тәуелді бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде (мысалы, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі бар немесе бүйрек артериясының стенозын қоса, бүйректің ауыр аурулары бар пациенттер) осы жүйеге ықпал ететін басқа препараттармен бірге Телмисартан Н-Тева препаратымен емдеу жедел гипотензияның, гиперазотемияның, олигурияның немесе сирек жағдайларда жедел бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупіне әкелуі мүмкін (4.8-бөлімді қараңыз).

Бастапқы альдостеронизм

Бастапқы альдостеронизмі бар пациенттер, әдетте, ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің тежелісі арқылы әсер ететін гипертензияға қарсы дәрілермен емдеуге жауап бермейді. Сондықтан Телмисартан Н-Тева қолдану ұсынылмайды.

Аортальді және митральді клапан стенозы, обструкциялық гипертрофиялық кардиомиопатия.

Тамыр кеңейтетін басқа дәрілер пайдалану кезіндегідей, аортальді немесе митральді стеноздан немесе обструкциялық гипертрофиялық кардиомиопатиядан зардап шегетін пациенттерде Телмисартан Н-Тева қолдану ерекше сақтануды талап етеді.

Метаболизмдік және эндокриндік әсерлер

Тиазидтермен емдеу глюкозаға төзімділікті бұзуы мүмкін, ал гипогликемия қант диабеті бар пациенттерде инсулинмен емдеуде немесе антидиабеттік емде және телмисартанмен емдеуде пайда болуы мүмкін. Сондықтан осы пациенттерде қандағы глюкоза деңгейінің мониторингін қарастыру керек, инсулин дозасын немесе ішке қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілерді өзгерту қажет болуы мүмкін. Тиазидті диуретиктермен ем жүргізу кезінде жасырын өтетін қант диабеті көрініс беруі мүмкін. Холестерин және триглицеридтер деңгейінің жоғарылауы, тиазидті диуретиктер қолдану арасында байланыс бары анықталған; алайда 12,5 мг гидрохлоротиазид мөлшері бар Телмисартан Н-Теваны қолданғанда оның әсерінің тым аз екені немесе жоқ екені байқалды. Телмисартан Н-Тева емін алатын кейбір пациенттерде гиперурикемия мен подагра ұстамаларын байқауға болады.

Электролит теңгерімінің бұзылуы

Диуретиктермен ем қабылдайтын кез келген пациентке арналғандай, қан сарысуындағы электролиттердің құрамын белгілі бір аралықтар арқылы мерзімді анықтау қажет.

Тиазидті диуретиктер, соның ішінде гидрохлоротиазид су немесе электролит теңгерімінің бұзылуын (гипокалиемия, гипонатриемия және гипохлоремиялық алкалозды қоса) туындатуы мүмкін. Осы бұзылуларға қатысты сақтандыратын белгілер ауыз қуысы шырышты қабығының құрғауы, шөлдеу сезімі, жалпы әлсіздік, ұйқышылдық, мазасыздық сезімі, миалгия немесе балтыр бұлшықеттерінің құрыспалы тартылуы (құрысулар), бұлшықет әлсіздігі, артериялық гипотензия, олигурия, тахикардия және жүрек айну немесе құсу сияқты асқазан-ішек бұзылулары болып табылады (4.8-бөлімді қараңыз).

Гипокалиемия тиазидті диуретиктерді қолданған кезде дамуы мүмкін болса да, телмисартанмен қатарлас ем диуретик тудырған гипокалиемияны төмендетуі мүмкін. Гипокалиемия қауіп бауыр циррозы бар пациенттерде, диурезі күшейтілген пациенттерде, электролиттердің жеткіліксіз пероральді қабылдауын алатын пациенттерде, сондай-ақ кортикостероидтермен немесе адренкортикотропинмен (АКТГ) қатарлас ем алатын пациенттерде жоғары (4.5-бөлімді қараңыз).

Телмисартан Н-Тева препаратының құрамына кіретін телмисартан ангиотензин II рецепторымен антагонизмнен (АТ₁ қосалқы типі) болатын гиперкалиемияға әкелуі мүмкін. Телмисартан Н-Тева препаратын қолдану кезінде клиникалық мәнді гиперкалиемия тіркелмесе де, оны дамытатын қауіп факторларына бүйрек және/немесе жүрек жеткіліксіздігі және қант диабетінің жататынын ескеру керек.

Калий сақтаушы диуретиктер, калий қоспалары, құрамында калий бар тұз алмастырғыштар Телмисартан Н-Тева препаратымен қатар сақтықпен енгізілуі тиіс (4.5-бөлімді қараңыз).

Телмисартан Н-Тева препаратының диуретиктер қабылдаудан болатын гипонатриемияны азайтатыны немесе болдырмайтыны туралы деректер жоқ. Гипохлоремия, әдетте, мардымсыз және емдеуді талап етпейді.

Тиазидті диуретиктер кальцийдің бүйрекпен шығарылуын азайтып, қан сарысуындағы кальций мөлшерінің өтпелі және аздап артуын (кальций метаболизмінің айқын бұзылулары болмағанда) туғызуы мүмкін. Аса айқын гиперкальциемия жасырын гиперпаратиреоз белгісі болуы мүмкін. Қалқанша маңы бездерінің функциясына бағалау жүргізер алдында тиазидті диуретиктер тоқтатылуы тиіс.

Тиазидті диуретиктердің бүйрекпен магний шығарылуын арттыруы көрсетілген, бұл гипомагниемияға әкелуі мүмкін (4.5-бөлімді қараңыз).

Сорбитол және лактоза моногидраты

Бұл дәрілік зат құрамында лактоза моногидраты және сорбитол бар.

Сирек тұқым қуалайтын галактозаны көтере алмау ауруы, Лапп лактаза тапшылығы немесе глюкоза мен галактоза мальабсорбциясы синдромы бар пациенттер бұл дәріні қабылдамауы тиіс.

Этникалық ерекшеліктері

Ангиотензин II рецепторларының барлық басқа антагонистері сияқты, телмисартан басқа нәсілдердің адамдарына қарағанда төмен ренин жағдайларының айтарлықтай басым болуы салдарынан артериялық гипертензиясы бар қара нәсілді пациенттерде қан қысымының төмендеуінде мейлінше тиімдірек.

Қосымша

Гипотензивті дәрілерді пайдаланғанда ишемиялық кардиопатия немесе ишемиялық жүрек-қантамыр ауруы бар пациенттерде күрт және шектен тыс АҚ төмендеуі миокард инфарктісіне немесе инсульт дамуына әкелуі мүмкін.

Жалпы ақпарат

Гидрохлоротиазидке жоғары сезімталдық реакцияларын тіпті анамнезінде аллергия немесе бронх демікпесі жоқ пациенттерден де байқауға болады, алайда, осы аурулар болғанда зор ықтималдықпен білінеді.

Гидрохлоротиазидті қоса алғанда, тиазидті диуретиктерді пайдалану кезінде жүйелі қызыл жегінің асқынуы немесе белсендірілуі туралы хабарламалар бар.

Тиазидті диуретиктерді қабылдаған кезде фотосезімталдық реакциялары жағдайлары туралы хабарланған (4.8-бөлімді қараңыз). Егер емдеу кезінде фотосезімталдық реакциясы туындаса, емдеуді тоқтату ұсынылады. Егер диуретиктерді қайта енгізу қажет деп есептелсе, күн сәулесінің немесе А жасанды ультракүлгін сәулелерінің әсеріне ұшыраған аймақтарды қорғау ұсынылады.

Хориоидальді жалқық, жедел миопия және салдарлы жабық бұрышты глаукома

Сульфонамид туындысы болып табылатын гидрохлоротиазид қысқа мерзімді жедел миопияның және салдарлы жабық бұрышты глаукоманың көру өрісінің түсіуімен хориоидальді жалқыққа, өтпелі миопатияға және жедел жабық бұрышты глаукомаға әкелетін идиосинкразия реакциясын (жекеше көтерімсіздік) туғызуы мүмкін. Симптомдар көру өткірлігі төмендеуінің жедел басталуын немесе көздің ауыруын қамтиды, әдетте, бұл препарат қабылдау басталған сәттен бірнеше сағаттан бірнеше аптаға дейінгі кезеңде байқалады.

Жедел жабық бұрышты глаукоманың емделмеуі көруді қайтымды жоғалтуға әкелуі мүмкін. Алғашқы емдеу гидрохлоротиазид қабылдауды шұғыл тоқтатудан тұрады. Егер көзішілік қысымды қалпына келтірудің сәті түспесе, шұғыл медициналық немесе хирургиялық ем қажет болуы мүмкін. Жедел жабық бұрышты глаукоманы дамытатын қауіп факторлары сульфонамидке немесе пенициллинге аллергиялық реакциялардың анамнезде болуын қамтуы мүмкін.

Меланомалы емес тері обыры

Дания Ұлттық онкологиялық аурулар тізілімінің деректеріне негізделген екі эпидемиологиялық зерттеулер шеңберінде гидрохлоротиазидтің анағұрлым жоғары жиынтық дозаларын қолданғаннан кейін, меланомалы емес тері обырының (МЕТО) (базальді жасушалы карцинома (БЖК) және жалпақ жасушалы карциноманың (ЖЖК) даму қаупі жоғары болды.

Гидрохлоротиазидтің фотосенсибилизациялайтын әсері МЕТО дамуының мүмкін механизмі ретінде әрекет ете алады.

Гидрохлоротиазид қабылдайтын пациенттерді МЕТО даму қаупі туралы, тері жабындысын жаңа ошақтардың болуына тұрақты тексеру қажеттілігі туралы және теріде кез келген күдікті жаңа түзілімдер туралы дереу хабарлама беру туралы ақпараттандыру керек.

Тері обырының даму қаупін азайту үшін пациенттерге күн сәулесі мен ультракүлгін сәулелердің әсерін шектеу сияқты ықтимал алдын алу шаралары туралы хабарлау

керек, ал сәулелер әсер еткен жағдайда, пациенттерге тері обырының даму қаупін азайту үшін тиісті қорғауды қолдану ұсынылады.

Қысқа мерзімде биопсиялық материалды гистологиялық зерттеуді қоса алғанда, тері жабындысының күдікті зақымдануларын тексеру қажет.

Бұрын МЕТО бастан өткерген пациенттерде гидрохлортиазидті қолдануды қайта қарау қажет болуы мүмкін (деректер 4.8-бөлімде берілген).

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Литий

Сарысудағы литий концентрациясының қайтымды жоғарылауы және литиймен интоксикацияның дамуы туралы ангиотензин-өзгертуші фермент тежегіштерімен бірге литий енгізу кезінде хабарланды. Сонымен қатар ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (Телмисартан Н-Тева қоса алғанда) сирек жағдайлар туралы хабарланған. Осы тұрғыда Телмисартан Н-Тева мен литийді бірге қолдану ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз). Осы препараттарды бірлесіп тағайындау қажет болған жағдайда, қан плазмасындағы литий деңгейіне мониторинг жүргізу керек.

Гипокалиемияға және калийді жоғалтуға әкелетін препараттар (мысалы, басқа калий диуретиктері, іш жүргізетін, кортикостероидтар, бүйрек үсті безі қабығының гормондары, амфотерицин, карбеноксолон, G пенициллиннің натрий тұзы, салицил қышқылы және оның туындылары).

Осы дәрілік заттарды гидрохлортиазид-телмисартан біріктірілімінде тағайындау кезінде қан плазмасындағы калий деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады. Бұл препараттар гидрохлортиазидтің сарысулық калийге әсерін күшейтуі мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

Калий деңгейін арттыруы немесе гиперкалиемияны индукциялауы мүмкін препараттар (мысалы, АӨФ тежегіштері, калий сақтаушы диуретиктер, калий қоспалары, құрамында калий бар тұз алмастырғыштар, циклоспорин немесе гепариннің натрий тұзы сияқты басқа да препараттар)

Егер осы дәрілік заттарды гидрохлортиазид-телмисартан біріктірілімінде тағайындау қажет болса, қан плазмасындағы калий деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады. Ренин-ангиотензин жүйесін бәсеңдететін басқа дәрілік заттарды қолдану тәжірибесінің негізінде жоғарыда аталған дәрілік заттарды бірге қолдану сарысулық калийдің артуына әкелуі мүмкін және демек, қолдануға ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз).

Қандағы калий деңгейінің ауытқуына әсер ететін препараттар

Телмисартан Н-Тева қандағы калий деңгейінің ауытқуына (мысалы, оймақгүл гликозидтері, антиаритмиялық препараттар) және гипокалиемия «пируэт» типті пароксизмалды қарыншалық тахикардияның пайда болуына бейім фактор болып табылатын препараттарды (кейбір аритмияға қарсы препараттарды қамтитын) қоса алғанда, кейіннен «пируэт» типті пароксизмалды қарыншалық тахикардияға әсер ететін препараттармен тағайындалған кезде, қан сарысуындағы калий деңгейіне кезеңдік мониторингті және электрокардиографияны жүргізу керек.

- Ia класындағы аритмияға қарсы препараттар (мысалы, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид);

- III класты аритмияға қарсы препараттар (мысалы, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид);

- кейбір нейролептикалық препараттар (мысалы, тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сульпирид, сульприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол);

- басқалары (мысалы, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин ВВ, галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин ВВ).

Оймақгүл гликозидтері

Тиазидтерден туындаған гипокалиемиа немесе гипомагниемиа дигиталис аритмиясының басталуына ықпал етуі мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

Дигоксин

Телмисартанды дигоксинмен бірге қолданған кезде плазмадағы дигоксиннің ең жоғары концентрациясының (49%) және қалдық концентрациясының (20%) орташа артуы байқалды.

Телмисартан қабылдау басында, түзету және қабылдауды тоқтату кезінде емдік аралық шеңберінде деңгейлерді сақтау үшін дигоксин деңгейлерін бақылаңыз.

Басқа гипотензивті дәрілер

Телмисартан басқа гипотензиялық дәрілердің гипотензиялық әсерін арттыруы мүмкін.

Клиникалық зерттеулердің деректері АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II рецепторларының блокаторларын немесе алискиренді біріктіріп пайдалану арқылы ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қосарлы блокадасы бір РААЖ-әрекет етуші затты пайдаланумен салыстырғанда гипотензия, гиперкалиемиа және бүйрек функциясының (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса алғанда) төмендеуі сияқты жағымсыз құбылыстардың анағұрлым жоғары жиілігіне байланысты екенін көрсетті (4.3, 4.4 және 5.1-бөлімдерді қараңыз).

Диабетке қарсы дәрілер (пероральді және инсулин)

Диабетке қарсы дәрілердің дозасын түзету қажет болуы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

Метформин

Метформинді сақтықпен қолдану керек: гидрохлортиазидпен байланысты функционалдық бүйрек жеткіліксіздігінен туындаған лактоацидоз қаупі.

Холестирамин және колестипол шайыры

Гидрохлортиазидтің сіңуі анионды-алмасу шайырларының қатысуымен бұзылады.

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттар

Қабынуға қарсы стероидты емес дәрілер (қабынуға қарсы схемаларда ацетилсалицил қышқылы, ЦОГ-2 тежегіштері және селективті емес ҚҚСП) тиазидті диуретиктердің диуретикалық, натрийуретикалық және гипотензиялық әсерін және ангиотензин II рецепторлары антагонистерінің гипотензивті әсерін төмендетуі мүмкін.

Бүйрек функциясы бұзылған кейбір пациенттерде (мысалы, сусыздануы бар пациенттер немесе бүйрек функциясы бұзылған егде жастағы пациенттер) ангиотензин II рецепторларының антагонистерін және циклооксигеназаны тежейтін дәрілерді бірлесіп қабылдау әдетте қайтымды жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса алғанда, бүйрек функциясының одан әрі нашарлауына әкелуі мүмкін. Сондықтан біріктірілімді, әсіресе егде жастағы адамдарға сақтықпен енгізу керек. Пациенттер жеткілікті мөлшерде су ішуі тиіс, қатарлас ем басталғаннан кейін және кейіннен мезгіл-мезгіл бүйрек функциясының мониторингін қараған жөн.

Бір зерттеуде телмисартан мен рамиприлдің бірлескен қабылдауы ҚАА₀₋₂₄ және С_{max} рамиприл мен рамиприлаттың 2,5 есеге дейін ұлғаюына әкелді. Осы бақылаудың клиникалық маңыздылығы белгісіз.

Прессорлы аминдер (мысалы, норадреналин)

Прессорлы аминдердің әсері төмендеуі мүмкін.

Деполяризацияланбайтын миорелаксанттар (мысалы, тубокурарин)

Деполяризацияланбайтын миорелаксанттардың әсері гидрохлортиазидпен күшейтілуі мүмкін.

Подаграны емдеуде қолданылатын дәрілік заттар (мысалы, пробенецид, сульфинпиразон және аллопуринол)

Несеп қышқылын шығаруға ықпал ететін дәрілердің дозасын түзету қажет болуы мүмкін, себебі гидрохлортиазид сарысудағы несеп қышқылының деңгейін арттыруы мүмкін. Пробенецид немесе сульфинпиразон дозасын арттыру қажет болуы мүмкін. Тиазидті бірлесіп қабылдау аллопуринолдың аса жоғары сезімталдық реакцияларының пайда болу жиілігін арттыруы мүмкін.

Кальций тұздары

Тиазидті диуретиктер төмен шығарылуына байланысты сарысудағы кальций деңгейін арттыруы мүмкін. Егер кальций қоспаларын немесе кальций жинақтайтын дәрілік заттарды (мысалы, D дәруменімен емдеу) тағайындау қажет болса, сарысудағы кальций деңгейін бақылап, кальций дозасын тиісті түрде түзету керек.

Бета-блокаторлар және диазоксид

Бета-блокаторлар мен диазоксидтің гипергликемиялық әсері тиазидтермен күшейтілуі мүмкін.

Антихолинергиялық дәрілер

Антихолинергиялық дәрілер (мысалы, атропин, бипериден) асқазан-ішек жолының қозғалыс белсенділігін және асқазанның босату жылдамдығын төмендетіп, тиазидті типті диуретиктердің биожетімділігін арттыруы мүмкін.

Амантадин

Тиазидтер амантадинді қабылдаудан туындаған жағымсыз әсерлердің даму қаупін арттыруы мүмкін.

Цитоуытты препараттар (мысалы, циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидтер цитоуытты дәрілердің несеппен шығарылуын төмендетуі және олардың миелосупрессиялық әсерін күшейтуі мүмкін.

Олардың фармакологиялық қасиеттерінің негізінде баклофен, амифостин секілді дәрілік заттар телмисартанды қоса алғанда, барлық гипотензиялық дәрілердің гипотензиялық әсерін күшейте алады деп күтуге болады.

Сонымен қатар, ортостатикалық гипотензияны алкоголь, барбитураттар, есірткі немесе антидепрессанттар күшейтуі мүмкін.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Жүктілік

Ангиотензин II рецепторларының антагонистерін жүктіліктің бірінші триместрінде пайдалану ұсынылмайды (4.4-бөлімді қараңыз). Ангиотензин II рецепторларының антагонистерін жүктіліктің екінші және үшінші триместрі кезінде қолдануға болмайды (4.3 және 4.4-бөлімдерді қараңыз).

Жүкті әйелдердің Телмисартан Н-Тева қолдануының талапқа сай деректері жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер репродуктивті уыттылықты көрсетті (5.3-бөлімді қараңыз).

Жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдағаннан кейін тератогендік қаупіне қатысты эпидемиологиялық деректер ақпараттандырылмаған; алайда қауіптің аздаған ұлғаюын жоққа шығаруға болмайды. Ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қабылдаудан туындайтын қауіп бойынша бақыланатын эпидемиологиялық деректер болмаса да, ұқсас қауіптер препараттардың осы класы үшін бар болуы мүмкін. Ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен үздіксіз емдеу қажет деп саналатын жағдайлардан басқа, ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қабылдайтын және жүктілікті жоспарлайтын пациенттер жүктілік кезінде пайдаланғанда белгіленген қауіпсіздік бейіні бар антигипертензивті препараттармен баламалы емге ауыстырылуы тиіс. Жүктілік анықталған кезде ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қабылдау дереу тоқтатылуы және баламалы емге ауыстырылуы тиіс.

Екінші және үшінші триместр кезінде ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қабылдау адамда фетоуыттылыққа (бүйрек белсенділігінің төмендеуіне, қағанақ суының аздығына, бас сүйектің сүйектену іркілісіне) және неонаталдық уыттылыққа (бүйрек жеткіліксіздігіне, артериялық гипотензияға, гиперкалиемияға) әкелетіні белгілі (5.3 бөлімін қараңыз).

Егер ангиотензин II рецепторларының антагонистерін қабылдау жүктіліктің екінші триместрінен жүзеге асырылса, шарананың бүйрек функциясы мен бас сүйегін ультрадыбыстық зерттеу ұсынылады.

Аналары ангиотензин II рецепторларының антагонистері қабылдаған сәбилер гипотензия белгісіне мұқият тексерілуі тиіс (4.3 және 4.4-бөлімді қараңыз).

Жүктілік, әсіресе бірінші триместр кезінде гидрохлоротиазидті қолдану тәжірибесі шектеулі. Жануарларға жүргізілген зерттеулер жеткіліксіз. Гидрохлоротиазид плацента арқылы өтеді. Гидрохлоротиазид әсерінің фармакологиялық механизмі негізінде оны жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде қолдану фетоплацентарлық қанмен қамтамасыз етуді бұзуы және жаңа туған нәрестеде сарғаю, электролиттік тепе-теңдіктің бұзылуы және тромбоцитопения сияқты бұзылуларды тудыруы мүмкін екенін күтуге болады.

Гидрохлоротиазид жүкті әйелдердің ісінуін, жүкті әйелдердің гипертониясын немесе преэклампсияны емдеу үшін қолданылмауы тиіс, өйткені оны қабылдау аурудың ағымына елеулі жағымды әсер етпей, плазма көлемінің төмендеу қаупімен және плацентарлық гипоперфузия қаупімен байланысты.

Гидрохлоротиазид жүкті әйелдерде бастапқы артериялық гипертензияны емдеу үшін, ешқандай басқа ем қолдануға болмайтын сирек жағдайларды қоспағанда, қолданылмауы тиіс.

Емшек емізу

Бала емізу кезінде Телмисартан Н-Теваны пайдалану туралы қол жетімді ақпарат жоқ болғандықтан, Телмисартан Н-Теваны қолдану ұсынылмайды және бала емізу кезінде, әсіресе жаңа туған сәбиді немесе шала туған баланы тамақтандыру кезінде ең жақсы белгіленген қауіпсіздік бейіндері бар баламалы емдеу әдістері жақсырақ болады.

Гидрохлоротиазид емшек сүтімен аз мөлшерде бөлінеді. Қарқынды диурез тудыратын жоғары дозадағы тиазидтер сүттің өндірілуін тежеуі мүмкін. Бала емізу кезінде Телмисартан Н-Теваны пайдалану ұсынылмайды. Егер Телмисартан Н-Тева емізу кезінде пайдаланылса, мүмкіндігінше, дозаларды төмен сақтау керек.

Фертильділік

Клиникаға дейінгі зерттеулерде телмисартан мен гидрохлоротиазидтің ерлер мен әйелдер фертильділігіне әсері байқалған жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Телмисартан Н-Тева көлік құралдарын жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етуі мүмкін. Бас айналу немесе ұйқышылық Телмисартан Н-Тева қабылдағанда мезгіл-мезгіл пайда болуы мүмкін.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Бас айналу ең жиі хабарланатын жағымсыз реакция болып табылады. Ауыр ангионевроздық ісіну сирек жағдайларда пайда болуы мүмкін ($\geq 1/10\ 000$ -нан $< 1/1\ 000$ -ға дейін).

Телмисартан Н-Тева 80/25 мг қабылдау кезінде туындайтын жағымсыз құбылыстардың пайда болуының жалпы жиілігі Телмисартан Н-Тева 80/12.5 мг емдеу кезінде осындай дозамен салыстырылған. Жағымсыз құбылыстар дозаға тәуелді болмады, науқастың жыныстық тегіне, жасына немесе нәсіліне байланысты болмады.

Жағымсыз реакциялар тізімі

Барлық клиникалық зерттеулерде тіркелген және плацебоға қарағанда телмисартан плюс гидрохлоротиазидтен жиі ($p \leq 0,05$) туындайтын, жағымсыз реакциялар жүйелік-мүшелік класына сәйкес төменде көрсетілген. Монотерапия түрінде қолданылатын, бірақ клиникалық зерттеулерде байқалмаған, әрбір компонентке жағымсыз реакциялар Телмисартан Н-Тева препаратымен емдеу кезінде туындауы мүмкін.

Клиникалық зерттеулер барысында байқалған жағымсыз құбылыстар телмисартан мен гидрохлоротиазид біріктірілімдері төменде мынадай жіктеуді пайдалана отырып, келтірілген: жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ -ға дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -ден $< 1/100$ -ге дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ -ға дейін), өте сирек ($< 1/10000$).

Инфекциялар мен инвазиялар:

Сирек

- бронхит, фарингит, синусит

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар:

Сирек

- жүйелі қызыл жегінің өршуі немесе белсенділенуі (постмаркетингтік деректерге негізделген)

Метаболизмнің бұзылуы:

Жиі емес

- гипокалиемия

Сирек

- гипонатриемия, гиперурикемия

Психикалық бұзылулар:

Жиі емес

- үрейлену

Сирек

- депрессия

Орталық жүйке жүйесінің бұзылуы:

Жиі

- бас айналу

Жиі емес

- естен тану, парестезиялар

Сирек

- ұйқының бұзылуы, ұйқысыздық

Көру мүшелері тарапынан бұзылулар:

Сирек

- көрудің нашарлауы, көру өткірлігінің уақытша төмендеуі

Есту мүшесі және вестибулярлы аппарат тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- вертиго

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- аритмия, тахикардия

Тамырлық бұзылулар:

Жиі емес

- гипотензия, ортостатикалық гипотензия

Тыныс алу мүшелері тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- ентигу

Сирек

- респираторлық дистресс (пневмония мен өкпе ісінуін қоса алғанда)

Асқазан-ішек бұзылыстары:

Жиі емес

- диарея, ауыздың кеберсуі, метеоризм

Сирек

- іштің ауыруы, іш қату, диспепсия, құсу, гастрит

Гепатобилиарлық жүйенің бұзылуы:

Сирек

- бауыр функциясының бұзылуы/бауыр аурулары*

(*тіркеуден кейінгі кезеңде байқалған бауыр функциясының бұзылу жағдайларының басым көпшілігі осындай жағымсыз реакциялар дамуына бейімірек Жапониядағы пациенттерде байқалды)

Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар:

Сирек

- ангионевроздық ісіну (өліммен аяқталуды қоса), эритема, қышыну, бөртпе, қатты тершеңдік, есекжем

Сүйек-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- арқаның ауыруы, бұлшықеттердің түйілуі, миалгия

Сирек

- артралгия, аяқтың ауыруы, аяқтың құрысуы

Ұрпақ өрбіту жүйесі жұмысының бұзылуы және сүт бездерінің аурулары:

Жиі емес

- потенцияның төмендеуі

Жалпы бұзылулар:

Жиі емес

- кеуденің ауыруы

Сирек

- тұмау тәрізді симптомдар, ауыру

Зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі:

Жиі емес

- несеп қышқылы деңгейінің жоғарылауы

Сирек

- креатинин деңгейінің көтерілуі, бауыр ферменттері белсенділігінің жоғарылауы, қандағы креатинфосфокиназаның артуы

Жеке компоненттер бойынша қосымша ақпарат

Жеке компоненттердің бірімен бұрын тіркелген жағымсыз реакциялар, тіпті егер олар осы препаратпен клиникалық зерттеулерде байқалмаса да, Телмисартан Н-Тева үшін ықтимал жағымсыз реакциялар болуы мүмкін.

Телмисартан:

Плацебо және телмисартанмен емделген пациенттерде ұқсас жиілікпен туындаған жағымсыз реакциялар.

Телмисартанды (41,4%) қабылдау кезінде хабарланатын жағымсыз реакциялардың жалпы пайда болу жиілігі плацебо-бақыланатын зерттеулерде плацебомен (43,9%) салыстырмалы болды. Төменде аталған мынадай жағымсыз реакциялар гипертониясы бар пациенттерде немесе 50 жастан асқан және жүрек-қан тамырлары асқынуларының жоғары қаупі бар пациенттерде телмисартан монотерапиясы кезінде барлық клиникалық зерттеулерден жиналған.

Инфекциялар мен инвазиялар:

Жиі емес

- жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары, циститті қоса алғанда

Сирек

- сепсис, өліммен аяқталған жағдайларды қоса *

Қан түзу және лимфалық жүйелер тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- анемия

Сирек

- тромбоцитопения, эозинофилия

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар:

Сирек

- анафилаксиялық реакциялар, аса жоғары сезімталдық

Метаболизм бұзылулары:

Жиі емес

- гиперкалиемиа

Сирек

- гипогликемия (қант диабетімен ауыратын науқастарда)

Жүрек-қан тамыр жүйесі тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- брадикардия

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар:

Сирек

- ұйқышылдық

Тыныс жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- жөтел

Өте сирек

- өкпенің интерстициальді ауруы*

Асқазан-ішек бұзылыстары:

Сирек

- диспепсия

Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар:

Сирек

- экзема, дәрі-дәрмектік бөртпе, уытты бөртпе

Сүйек-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар:

Сирек

- артроз, сіңірлердің ауыруы

Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар:

Жиі емес

- жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса алғанда, бүйрек функциясының бұзылуы

Жалпы бұзылыстар:

Жиі емес

- астения

Зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі:

Сирек

- гемоглобин деңгейінің төмендеуі

* Одан әрі сипаттау үшін «Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы» бөлімін қараңыз

Гидрохлоротиазид

Гидрохлоротиазид электролиттік теңгерімсіздікке әкелуі мүмкін гиповолемианы тудыруы немесе асқындыруы мүмкін (4.4-бөлімді қараңыз).

Монотерапия кезінде гидрохлоротиазид қолданғанда тіркелген жиілігі белгісіз жағымсыз реакциялар мыналарды қамтиды:

Инфекциялар мен инвазиялар:

Белгісіз: сиаладенит

Катерсіз, катерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер, (кисталар мен полиптерді қоса алғанда)

Белгісіз: меланомалы емес тері обыры (базальді жасушалы карцинома және жалпақ жасушалы карцинома)

Қан түзу және лимфалық жүйелер тарапынан бұзылулар:

Сирек

- тромбоцитопения (кейде пурпурамен)

Белгісіз: апластикалық анемия, гемолиздік анемия, сүйек кемігінің депрессиясы, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз

Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар:

Белгісіз: анафилаксиялық реакциялар, аса жоғары сезімталдық

Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар:

Белгісіз:

- қант диабетіне бақылаудың жоғалуы

Метаболизм бұзылулары:

Жиі

- гипомагниемия

Сирек

- гиперкальциемия

Өте сирек

- гипохлоремиялық алкалоз

Белгісіз: анорексия, табеттің жоғалуы, электролиттік теңгерімсіздік, гиперхолестеринемия, гипергликемия, гиповолемия

Психикалық бұзылулар:

Белгісіз:

- мазасыздық сезімі

Жүйке жүйесінің бұзылыстары:

Сирек

- бас ауыру

Белгісіз: естен тану алдындағы жағдай

Көру мүшелері тарапынан бұзылулар:

Белгісіз: ксантопсия (заттардың сары түсте көрінуі), жедел миопия, жедел жабық бұрышты глаукома, хориоидальді жалқық

Тамырлық бұзылулар:

Белгісіз: некроздық васкулит

Асқазан-ішек бұзылыстары:

Жиі

- жүрек айнуы

Белгісіз: панкреатит, асқазанның бұзылуы

Гепатобилиарлық жүйенің бұзылуы:

Белгісіз: гепатоцеллюлярлы сарғаю, холестаздық сарғаю

Тері және теріасты шелі тарапынан бұзылулар:

Белгісіз: қызыл жегі тәрізді синдром, фотосенсибилизация реакциялары, тері васкулиті, уытты эпидермальді некролиз, полиморфты эритема

Сүйек-бұлшықет жүйесі мен дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар:

Белгісіз:

- әлсіздік

Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар:

Белгісіз: интерстициальді нефрит, бүйрек функциясының бұзылуы, глюкозурия

Жалпы бұзылулар:

Белгісіз: гипертермия

Зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі:

Белгісіз: триглицеридтер деңгейінің жоғарылауы

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Бауырдың аномальді функциясы / бауыр ауруы

Бауырдың аномальді функциясы/бауыр ауруы жағдайларының көбі телмисартанды тіркеуден кейін қолдану тәжірибесінен жапондық пациенттерде пайда болды. Жапондық пациенттер осы жағымсыз реакцияларды үлкен ықтималдықпен бастан кешеді.

Сепсис

PROFESS зерттеуінде сепсис туындауының жоғары жиілігі плацебомен салыстырғанда телмисартанда байқалды. Бұл құбылыс кездейсоқ табылуы немесе қазіргі уақытта белгісіз механизммен байланысты болуы мүмкін (5.1-бөлімін қараңыз).

Өкпенің интерстициальді ауруы

Өкпенің интерстициальді ауруының жағдайлары телмисартанды тіркеуден кейін қолдану тәжірибесінен хабарланды. Алайда себеп-салдарлық байланыс анықталмаған.

Меланомалы емес тері обыры

Эпидемиологиялық зерттеулердің қолда бар деректеріне сәйкес гидрохлоротиазид қабылдау мен меланомалы емес тері обырының дамуының дозаға тәуелді жиынтық байланысы байқалды (деректер 4.4 және 5.1-бөлімдерде берілген).

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Адамдардың артық дозалануына қатысты телмисартан үшін ақпарат шектеулі. Гидрохлоротиазидтің гемодиализ арқылы шығарылатын дәрежесі анықталмаған.

Симптомдары

Гипотензия, тахикардия, брадикардия, бас айналу, құсу, сарысулық креатининнің ұлғаюы және жедел бүйрек жеткіліксіздігі телмисартанмен артық дозаланудың анағұрлым маңызды көріністері болды. Гидрохлоротиазидпен артық дозалану шамадан тыс диурез нәтижесінде дегидратациямен және электролиттер мөлшерінің төмендеуімен (гипокалиемия, гипохлоремия) байланыстырылады. Артық дозаланудың ең жиі белгілері мен симптомдары жүрек айнуы мен ұйқышылдық болып табылады. Гипокалиемия бұлшықеттердің түйілуіне және/немесе оймақгүл гликозидтерін немесе кейбір аритмияға қарсы дәрілермен біріктіріп пайдаланумен байланысты жүрек аритмиясының күшеюіне әкелуі мүмкін.

Емдеу

Телмисартан қаннан гемодиализ арқылы шығарылмайды. Пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс және қабылдаудан кейінгі уақытқа және симптомдар ауырлығына қарай симптоматикалық және демеуші ем жүргізген жөн.

Ұсынылған шаралар құсуды индукциялау және/немесе асқазанды шаюды қамтиды. Белсендірілген көмір артық дозалануды емдеу кезінде пайдалы болуы мүмкін. Сарысудағы электролиттер мен креатининді жиі аралықтар арқылы бақылап отыру керек. Гипотензия жағдайында пациент арқасымен жату жағдайына келтірілуі тиіс, бұл ретте электролиттердің орнын толтыру және айналымдағы қан көлемінің орнын толтыру шұғыл түрде жүргізіледі.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін препараттар. Ангиотензин II антагонистері, біріктірілімдері. Диуретиктермен біріктірілген ангиотензин II антагонистері. Телмисартан және диуретиктер.

АТХ коды: C09DA07

Телмисартан Н-Тева телмисартан - ангиотензин II рецепторлары антагонисінің және гидрохлортиазид - тиазидті диуретиктерінің біріктірілімін білдіреді. Жеке-дара компоненттердің әрқайсысын қабылдағанға қарағанда осы құрамдастардың біріктірілімі гипертензияға қарсы әсердің жоғарырақ деңгейін қамтамасыз етеді. Телмисартан Н-Тева препаратын емдік дозаларында тәулігіне бір рет қабылдау артериялық қысымның тиімді және баяу төмендеуін қамтамасыз етеді.

Әсер ету механизмі

Телмисартан ішке қабылдағанда тиімді ангиотензин II рецепторларының (AT₁ кіші типі) спецификалық антагонисті болып табылады. Телмисартан ангиотензин II рецепторларының AT₁ кіші типіне жоғары тектестікке ие, олар арқылы ангиотензин II әсері іске асырылады. Осы рецепторға қатысты агонистің қасиеттерін көрсетпей, рецептормен байланысты II ангиотензинді ығыстырады. Телмисартан тек ангиотензин II рецепторларының AT₁ кіші типімен ғана байланысады. Байланыс ұзақ сипатты. Телмисартан басқа рецепторларға, оның ішінде AT₂ рецепторларға және ангиотензиннің аз зерттелген басқа рецепторларына тектестігі жоқ. Бұл рецепторлардың функционалдық мәні, сондай-ақ концентрациясы телмисартан тағайындағанда ұлғаятын олардың ангиотензин II-мен артық стимуляциялануынан болжамды әсері зерттелмеген.

Телмисартан қандағы альдостерон деңгейінің төмендеуіне әкеледі. Телмисартан адам плазмасында ренин тежемейді және ион өзекшелерін бөгемейді. Телмисартан сондай-ақ брадикининді бұзатын фермент болып табылатын, ангиотензин өзгертуші ферменттің (кининаза II) белсенділігін тежемейді. Сондықтан брадикининнен туындаған жағымсыз әсерлер күшеймейді.

Пациенттердегі 80 мг дозадағы телмисартан іс жүзінде ангиотензин II гипертензиялық әсерін толық бөгейді. Тежейтін әсері кезекті дозаны қабылдар алдындағы соңғы 4 сағатты қоса, 24 сағат бойы сақталады.

Гидрохлортиазид тиазидті диуретик болып табылады. Тиазидті диуретиктердің антигипертензиялық әсерінің механизмі толық белгісіз. Тиазидтер электролиттер реабсорбциясының бүйрек тубулярлық тетіктеріне әсер етеді, шамамен баламалы мөлшерде натрий мен хлоридтің бөлінуін тікелей арттырады. Гидрохлортиазидтің диуретикалық әсері плазма көлемін азайтады, плазма ренинінің белсенділігін арттырады, кейіннен калий мен бикарбонаттың несеп арқылы шығарылуын арттырады және сарысудағы калийді төмендете отырып, альдостеронның секрециясын арттырады. Телмисартанды біріктіріп қабылдаған кезде ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің өтпелі блокадасы осы диуретиктермен байланысты калий жоғалуының қайтымдылығына бейім болады.

Гидрохлортиазид қабылдаған кезде диурез 2 сағаттан кейін күшейеді, ал ең жоғары әсер шамамен 4 сағаттан кейін байқалады, сол уақытта әсер ету ұзақтығы шамамен 6-12 сағатты құрайды.

Клиникалық тиімділік және қауіпсіздік

Гипертониялық ауруды емдеу

Телмисартанның алғашқы дозасын қабылдағаннан кейін гипертензияға қарсы белсенділігі 3 сағат ішінде біртіндеп төмендейді. Артериялық қысымның барынша төмендеуіне емдеу басталғаннан кейін 4-8 аптадан кейін біртіндеп қол жеткізіледі және ұзақ емдеу кезеңі бойы сақталады.

Гипотензиялық әсер қабылдағаннан кейін 24 сағат бойы тұрақты деңгейде сақталады және қан қысымының амбулаториялық өлшеулерімен көрсетілгендей, келесі дозаның алдында соңғы 4 сағатты қамтиды. Бұл ең жоғары әсер ету сәтінде және бірден келесі дозаның алдында жасалған өлшемдермен расталады (плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеулерде 40 мг және 80 мг телмисартан дозасынан кейін 80% жоғары амплитудалардың қатынасына дейін).

Гипертензиясы бар пациенттерде телмисартан систолалық және диастолалық артериялық қысымды жүректің жиырылу жиілігін өзгертпей төмендетеді.

Телмисартанның антигипертензиялық тиімділігі басқа кластардың антигипертензиялық препараттарымен ұқсас (телмисартанді амлодипинмен, атенололмен, эналиприлмен, гидрохлоротиазидпен, лозартанмен, лизиноприлмен салыстырған клиникалық зерттеулерде көрсетілді).

Салыстырмалы жасырын бақыланатын клиникалық зерттеуде (n = 687 пациент тиімділік мәніне бағаланды), 80 мг/12,5 мг біріктірілімге жауап бермеген адамдарда кейіннен 80 мг/12,5 мг біріктірілімдегі еммен салыстырғанда 80 мг/25 мг біріктірілімдегі артериялық қысымның 2,7/1,6 мм сын. бағ. (САҚ/ДАҚ) (бастапқы деңгейге қатысты түзетілген орташа өзгерістердегі айырмашылық) төмендеуінің қосымша әсері көрсетілген болатын. 80 мг/25 мг біріктірілімдегі кейінгі зерттеу кезінде артериялық қысым одан да төмен болды (бұл 11,5/9,9 мм сын.бағ. (САҚ/ДАҚ) жалпы төмендеуіне әкелді).

160 мг/25 мг валсартан/гидрохлоротиазид пен 80 мг/25 мг телмисартан/гидрохлоротиазидтің екі ұқсас 8 апталық қосарлы салыстырмалы жасырын плацебо-бақыланатын клиникалық сынақтарының біріккен талдауында (тиімділік мәніне бағаланған n=2121 пациент) 80 мг/25 мг телмисартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінің пайдасына қан қысымының - 2,2/1,2 мм сын.бағ. (САҚ/ДАҚ) (тисінше бастапқы деңгейге қатысты түзетілген орташа өзгерістердегі айырмашылық) айтарлықтай төмендеу әсерінің нәтижелері алынды.

Телмисартан күрт тоқтатылған жағдайда, артериялық қысым гипертензияның тез қалпына келу белгілерінсіз бірнеше күн бойы емделгенге дейінгі мәнге біртіндеп қайта оралады («тоқтату» синдромы жоқ).

Клиникалық зерттеулерде антигипертензиялық емдеудің екі түрін тікелей салыстырғанда телмисартан қабылдаған пациенттерде құрғақ жөтел жағдайларының жиілігі ангиотензин- өзгертуші фермент тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерге қарағанда, едәуір төмен болды.

Жүрек-қан тамырлары құбылыстарының профилактикасы

ONTARGET зерттеуінде (телмисартанды монотерапия ретінде және рамиприлмен біріктірілімдегі ағымдағы зерттеу) жүректің ишемиялық ауруына, инсультқа, транзиторлы ишемиялық шабуылға, шеткері артериялар ауруына немесе жүрек-қан тамырлары құбылыстарының қаупі бар популяцияны білдіретін анамнезіндегі нысана-ағзалардың зақымдануымен (мысалы, ретинопатия, сол қарыншаның гипертрофиясы, макро- немесе микроальбуминурия) қоса жүретін 2-типті қант диабетіне шалдыққан, 55 және одан жоғары жастағы пациенттердің жүрек-қан тамырлары құбылыстарына телмисартанның, рамиприлдің және телмисартан мен рамиприл біріктірілімінің әсеріне салыстыру жүргізілді.

Пациенттер кездейсоқ тәртіппен мынадай үш емдеу тобының біріне бөлінді: телмисартан 80 мг (n = 8542), рамиприл 10 мг (n = 8576) немесе телмисартан 80 мг плюс рамиприл 10 мг (n = 8502) біріктірілімі және кейіннен 4,5 жылдық орташа бақылау кезеңі.

Телмисартан жүрек-қан тамыр өлімі, фатальді емес инфаркт, фатальді емес инсульт немесе іркілісті жүрек жеткіліксіздігі себебінен ауруханаға жатқызу бастапқы біріктірілген соңғы нүктенің төмендеуіне қатысты рамиприлге ұқсас әсерді көрсетті. Бастапқы соңғы нүктенің пайда болу жиілігі телмисартан (16,7%) және рамиприл

(16,5%) топтарында ұқсас болды. Рамиприлмен салыстырғанда телмисартан үшін қауіптің қатынасы 1,01 (97,5% СА 0,93 – 1,10, p (тиімділігі төмен емес) 1,13 шегіндегі = 0,0019) құрады. Барлық себептерден өлім-жітімнің жиілігі тиісінше телмисартан мен рамиприл алған пациенттер арасында 11,6% және 11,8% құрады.

Плацебомен салыстырғанда рамиприлдің әсері зерттелген, HOPE (кардиологиялық құбылыстардың профилактикасын бағалау бойынша зерттеу) салыстырмалы зерттеуінде жүрек-қан тамыр патологиясы, фатальді емес миокард инфарктісі және фатальді емес инсульт [0,99 (97,5% СА 0,90 – 1,08), p (тиімділігі төмен емес) = 0,0004], себебінен өлімге- алдын ала берілген екінші соңғы нүктеге қатысты телмисартан мен рамиприлдің ұқсас тиімділігі анықталды.

TRANSCEND зерттеуінде кездейсоқ тәртіппен ONTARGET-те 80 мг (n=2954) телмисартан немесе плацебо (n=2972) қабылдау сияқты ұқсас қосу критерийлерімен басқа да АӨФТ төзімсіздігі бар пациенттер бөлінді, екеуі де стандартты емдеу аясында енгізілді. Кейінгі бақылау кезеңінің орташа ұзақтығы 4 жыл және 8 айды құрады.

Бастапқы біріктірілген соңғы нүкте жиілігінде (жүрек-қан тамыр өлімі, фатальді емес миокард инфарктісі, фатальді емес инсульт немесе іркілісті жүрек жеткіліксіздігінен ауруханаға жатқызу) статистикалық елеулі айырмашылықтар табылған жоқ [0,92 қауіптер қатынасымен (95% СА 0,81-1,05, p = 0,22) телмисартан тобында 15,7% және плацебо тобында 17,0%]. Плацебомен салыстырғанда телмисартанның алдын ала берілген екінші соңғы нүктеге (жүрек-қан тамыр өлімі, фатальді емес миокард инфарктісі және фатальді емес инсульт) оң әсерінің дәлелдемелері алынды [0,87 (95% СА 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Жүрек-қан тамырлары құбылыстарынан болатын өлім-жітім көрсеткішіне әсер ету дәлелдері жоқ (қауіптер қатынасы 1,03, 95% СА 0,85 – 1,24).

Жөтел мен Квинке ісінуі рамиприл алған пациенттерге қарағанда, телмисартан қабылдаған пациенттерде жиі тіркелген, ал гипотензия болса, телмисартан қабылдаған кезде жиі тіркелген. Сондықтан телмисартан мен рамиприл біріктірілімін осы популяцияда қолдану ұсынылмайды.

PRoFESS (қайталамалы инсульттің тиімді профилактикасының схемасы) зерттеуінде 50 және одан жоғары жастағы, жақында инсульт алған пациенттерде плацебомен салыстырғанда телмисартан тобында сепсисің жоғары жиілігі байқалды - 0,49%-бен салыстырғанда 0,70% [RR 1,43 (95% сенімді аралық 1,00 – 2,06)]; өліммен аяқталған сепсис жағдайларының жиілігі плацебо қабылдаған пациенттермен (0,16%) салыстырғанда, телмисартан қабылдаған пациенттерде (0,33%) жоғары болды [RR 2,07 (95% сенімді аралық 1,14 – 3,76)]. Телмисартанды қолданумен астасқан сепсисің байқалатын туындау жоғары жиілігі кездейсоқ құбылыс болуы мүмкін немесе қазіргі уақытта белгісіз механизммен байланысты болуы мүмкін.

Екі ірі рандомизацияланған бақыланатын зерттеулерде (ONTARGET және VA NEPHRON-D (ардагерлер ісі жөніндегі комитет жүргізетін қант диабеті кезіндегі нефропатияны зерттеу) АӨФ тежегішінің ангиотензин II рецепторының блокаторымен біріктірілімін қолдануды зерттеді.

ONTARGET зерттеуін жүрек-қан тамырлары және цереброваскулярлы аурулары немесе анамнезінде нысана-ағзалардың зақымдану белгілерімен қоса жүретін, 2-типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен орындады. Толық ақпаратты жоғарыда «Жүрек-қан тамырлар құбылыстарының профилактикасы» тақырыбының астынан қараңыз.

VA NEPHRON-D зерттеуі 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттердің қатысуымен жүргізілді.

Бұл зерттеулер монотерапиямен салыстырғанда гиперкалиемия, жедел бүйрек жеткіліксіздігі және/немесе гипотензия жоғары қауіп байқалғанда, бүйрек және/немесе жүрек-қан тамырлары құбылыстарына және өлім-жітімге айтарлықтай маңызды жағымды әсердің жоқтығын көрсетті. Олардың ұқсас фармакодинамикалық қасиеттерін

ескере отырып, бұл нәтижелер басқа да АӨФ тежегіштері мен ангиотензин II рецепторларының блокаторлары үшін де өзекті.

Сондықтан, диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін және ангиотензин II рецепторларының блокаторларын бір мезгілде қолдануға болмайды.

ALTITUDE зерттеулерінің мақсаты (жүрек-қан тамырлары аурулары мен бүйрек ауруларына қатысы бар соңғы көрсеткіштерді пайдалана отырып, 2-типті диабеті кезінде алискиренді зерттеу) 2-типті қант диабеті және бүйректің созылмалы аурулары және/немесе жүрек-қан тамырлары аурулары бар пациенттерде АӨФ тежегішін немесе ангиотензин II рецепторының блокаторын пайдалана отырып, стандартты емге алискиренді қосу артықшылығын анықтау болды. Зерттеу жағымсыз нәтижелердің жоғары қаупіне байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Жүрек-қан тамырлары құбылыстарынан және insultтан туындаған өлім-жітім жиілігі плацебо тобымен салыстырғанда алискирен тобында сан жағынан өсті және зерттелетін жағымсыз және елеулі жағымсыз құбылыстар (гиперкалиемия, гипотензия және бүйрек дисфункциясы) плацебо тобына қарағанда алискирен тобында жиі тіркелген.

Эпидемиологиялық зерттеулер гидрохлоротиазидпен ұзақ уақыт емдеу жүрек-тамыр аурулары мен өлім-жітім қаупін азайтатынын көрсетті.

Телмисартан/гидрохлоротиазидтің тіркелген біріктірілімінің өлім-жітімге және жүрек-қан тамырлары ауруларына әсері қазіргі уақытта белгісіз.

Меланомалы емес тері обыры

Эпидемиологиялық зерттеулердің қолда бар деректеріне сәйкес гидрохлоротиазид қабылдау мен меланомалы емес тері обыры дамуының дозаға тәуелді жиынтық байланысы байқалды. Бір зерттеу шеңберінде 71 533 базальді-жасушалы обыр жағдайынан және 8629 жалпақ жасушалы обыр жағдайынан тұратын популяция зерттелді, бұл тиісінше 1430833 және 172462 популяцияның бақылау үлгілеріне сәйкес келеді. Гидрохлоротиазидтің жоғары дозада қолданылуы (жиынтық доза $\geq 50\ 000$ мг) базальді жасушалы обыр жағдайлары үшін ҚҚ мәнін 1,29-ға дейін (95% СА: 1,23–1,35) және жалпақ жасушалы обыр жағдайлары үшін 3,98 (95% СА: 3,68–4,31) мәніне дейін түзетумен байланысты болды. Базальді жасушалы обыр және жалпақ жасушалы обыр жағдайларын зерттеу кезінде нақты жиынтық дозаға тәуелді әсер байқалды. Басқа зерттеуде ерін обырының даму (жалпақ жасушалы обыр) және гидрохлоротиазид әсерінің ықтимал байланысы байқалды: 633 ерін обырының жағдайы 63067 популяцияның бақылау үлгілерімен салыстырылды, бұл ретте кездейсоқ іріктемелі жиынтық стратегиясы қолданылды. Нақты жиынтық дозаға тәуелді әсер ҚҚ 2,1 (95% СА: 1,7–2,6) мәнін жоғары дозада (~25 000 мг) 3,9 (3,0–4,9) мәніне дейін және ең үлкен жиынтық дозада (~100 000 мг) 7,7 (5,7–10,5) мәніне дейін түзеткенде байқалды (деректер 4.4-бөлімде берілген).

Балалар

Еуропалық дәрілік заттар агенттігі гипертензиясы бар балалардың барлық кіші топтарында жүргізілген Телмисартан Н-Тева зерттеулерінің нәтижелерін беру міндеттемесінен бас тартты (балаларда пайдалану жөніндегі ақпаратты 4.2-бөлімнен қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Гидрохлоротиазид және телмисартанды бір мезгілде қолдану препарат компоненттерінің әрқайсысының фармакокинетикасына әсер етпейді.

Сінуі

Телмисартан: ішке қабылдағаннан кейін телмисартан ең жоғары концентрациясына 0,5–1,5 сағаттан кейін жетеді. Телмисартанның абсолюттік биожетімділігі 40 мг және 160 мг дозаларда тиісінше 42% және 58% құрады. Тамақты қабылдау телмисартанның биожетімділігін «плазмадағы концентрация - уақыт» қисық астындағы аудан (ҚАА) мәнін 40 мг дозада қабылдаған кезде 6% - дан 160 мг дозада қабылдаған кезде 19% - ға

дейін азайтумен шамалы төмендетеді. Телмисартанды қабылдағаннан кейін 3 сағаттан соң қан плазмасындағы концентрациясы тұрақтанады және тамақ ішуге тәуелді болмайды. ҚАА елеусіз азаюы емдік тиімділігінің төмендеуін туындатпайды.

Телмисартан қайта қолданған кезде қан плазмасында айтарлықтай мөлшерде жинақталмайды.

Гидрохлоротиазид: ішке қабылдағаннан кейін гидрохлоротиазидтің ең жоғары концентрациясына қабылдаудан соң шамамен 1,0-3,0 сағаттан кейін жетеді.

Бүйректердің жалпы экскрециясына негізделген гидрохлоротиазидтің абсолютті биожетімділігі шамамен 60% құрайды.

Таралуы

Телмисартан плазма ақуыздарымен (>99,5%), негізінен альбуминмен және альфа-1 қышқыл гликопротеинмен жоғары дәрежеде байланысады. Телмисартан үшін көрінетін таралу көлемі тіндерде қосымша байланыстыруға нұсқай отырып, шамамен 500 л құрайды.

Гидрохлоротиазид плазма ақуыздарымен 68 % байланысады және оның болжамды таралу көлемі 0,03-1,14 л/кг құрайды.

Биотрансформациясы

Телмисартан адамда сәйкестендірілген жалғыз глюкоронидпен, фармакологиялық белсенді емес ацилглюкурониды бар бастапқы заттың конъюгациялануы жолымен метаболизденеді.

¹⁴C- таңбаланған телмисартанның бір дозасын қолданғаннан кейін глюкоронид қан плазмасындағы өлшенген радиоактивтіліктің шамамен 11 %-да анықталады. P450 цитохром изоферменттері телмисартан метаболизміне қатыспайды.

Гидрохлоротиазид адамдарда метаболизденбейді.

Элиминациясы

Телмисартан: ¹⁴C- таңбаланған телмисартанды пероральді қолданғаннан кейін дозаның үлкен бөлігі (> 97%) билиарлық экскреция жолымен нәжіспен шығарылды; несепте өте елеусіз мөлшерде анықталды. Телмисартанның жалпы плазмалық клиренсі шамамен 1500 мл/мин құрайды, жартылай шығарылу мерзімі 20 сағаттан артық.

Гидрохлоротиазид: адамда метаболизденбейді және несеппен өзгермеген түрде толық дерлік бөлінеді. Ішке қабылданған дозаның 60 %-ға жуығы өзгермеген зат түрінде 48 сағат ішінде шығарылады. Бүйрек клиренсі шамамен 250-300 мл/мин құрайды. Гидрохлоротиазидтің жартылай шығарылу кезеңі 10-15 сағатты құрайды.

Дозаға тәуелдігі/дозаға тәуелсіздігі

Пероральді қабылдағанда телмисартанның фармакокинетикасы дозаны ұлғайтқанда плазмадағы концентрациялардың пропорционалды ұлғаюынан (C_{max} және ААҚ) артық 20 мг - 160 мг аралығындағы дозаларды қабылдаған кезде тәуелсіз сипатқа ие.

Гидрохлоротиазид тәуелді фармакокинетиканы көрсетеді.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы және 65 жастан кіші пациенттерде телмисартанның фармакокинетикасы өзгеше емес.

Жынысы

Әйелдердегі қан плазмасындағы телмисартанның концентрациясы ерлермен салыстырғанда 2-3 есе жоғары. Алайда клиникалық зерттеулерде әйелдерде қан қысымының немесе ортостатикалық гипотензия жағдайлары жиілігінің айтарлықтай жоғарылауы анықталған жоқ. Дозаны түзетудің қажеті жоқ. Ерлермен салыстырғанда әйелдерде қан плазмасында гидрохлоротиазидтің анағұрлым жоғары концентрациясының үрдісі байқалды.

Телмисартанның клиникалық маңызды жиынтықталуы анықталмаған.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек экскрециясы телмисартан клиренсіне әсер етпейді. Препаратты әлсіз және орташа айқын бүйрек жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі 30-60 мл/мин, орташа

алғанда 50 мл/мин шамасында) пациенттерде қолдану тәжірибесінің негізінде дозаны түзету бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде қажет емес екендігі көрсетілген. Телмисартан гемодиализ кезінде қаннан шығарылмайды. Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде гидрохлоротиазидтің шығарылу жылдамдығы төмендеген.

Креатинин 90 мл/мин орташа клиренсі бар пациенттерде гидрохлоротиазидтің жартылай шығарылу кезеңі ұлғайған. Жұмыс істемейтін бүйрек бар пациенттерде жартылай шығарылу кезеңі шамамен 34 сағатты құрайды.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде абсолютті биожетімділіктің 100% - ға дейін артуы байқалады. Бауыр жеткіліксіздігі кезінде жартылай шығарылу кезеңі өзгермейді.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Қосымша клиникаға дейінгі зерттеулер 80 мг/25 мг бекітілген дозалардың біріктірілімімен жүргізілген жоқ. Қалыпты қан қысымы бар егеуқұйрықтар мен иттерге телмисартан мен гидрохлоротиазидті қатарлас енгізу арқылы жүргізілген клиникаға дейінгі қауіпсіздік зерттеулерінде клиникалық емдік аралықтағы әсермен салыстырылатын әсерді туындататын дозалар заттардың кез келгенін жекелеп енгізумен әлі байқалмаған қандай да бір қосымша қорытындыларға әкелмеді. Байқалатын токсикологиялық қорытындылар адамның емдік қолдануына қатысы жоқ сияқты.

Ангиотензин-өзгертуші ферменттің тежегіштерімен және ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен клиникаға дейінгі зерттеулерден де жақсы белгілі токсикологиялық қорытындылар мыналарды қамтыды: қызыл қан денелерінің параметрлерінде (эритроциттер, гемоглобин, гематокрит), бүйрек гемодинамикасындағы өзгерістер (азоттың, қан мочевинасының және креатининнің жоғары деңгейі), плазма ренинінің жоғары белсенділігі, юктагломерулярлық жасушалардың гипертрофиясы/ гиперплазиясы және асқазанның шырышты қабығының зақымдануы. Асқазанның зақымдануы тұз ерітіндісін пероральді енгізу және жануарларды топтастырып күтіп-ұстау арқылы алдын алуы/жақсартылуы мүмкін. Иттерде бүйрек өзекшелерінің кеңеюі мен атрофиясы байқалды. Бұл қорытындылар телмисартанның фармакологиялық белсенділігінің салдары болып саналады.

Тератогенді әсердің ешқандай айқын дәлелі байқалған жоқ, алайда, телмисартанның уытты дозалары деңгейлерінде ұрпақтардың постнатальді дамуына, дене салмағының төмендігі және көздің кейінірек ашылуы сияқты әсері байқалды.

Телмисартан *in vitro* зерттеулерінде мутагендік және тиісті кластогендік белсенділік белгілерін және егеуқұйрықтар мен тышқандарда канцерогендік белгілерін көрсете алмады. Гидрохлоротиазидпен жүргізілген зерттеулер кейбір эксперименталды модельдерде геноуытты және канцерогенді әсердің бірдей емес дәлелдерін көрсетті. Алайда, адамдардың гидрохлоротиазидті қабылдаудың кең тәжірибесі оны қолдану мен жаңа түзілімдердің көбеюі арасындағы байланысты көрсеткен жоқ.

Телмисартан/гидрохлоротиазид біріктірілімінің фетоуытты әлеуеті туралы ақпарат үшін 4.6-бөлімді қараңыз.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Натрий гидроксиді

Гидроксипропилметилцеллюлоза 3 сР

Сорбитол

Меглюмин

Маннитол

Тальк

Магний стеараты

Лактоза моногидраты

Гидроксипропилцеллюлоза

Темірдің сары тотығы (E172)

6.2. Үйлесімсіздік

Қатысты емес

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.
3 пішінді қаптамадан қолдану жөніндегі қазақ және орыс тіліндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Полипропилен қақпағы бар тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған құтыларға 500 таблеткадан салады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.

Кез келген пайдаланылмаған дәрілік препараттар немесе қалдықтар жергілікті талаптарға сәйкес утилизациялануы тиіс.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Израиль

Teva Pharmaceutical Industries Ltd

124 Dvora HaNevia St., 6944020, Тель-Авив, Израиль

Тел.: 972-3-9267267

info@tevapharm.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасы

«ратиофарм Қазақстан» ЖШС,

050059 (A15E2P), Алматы қ., Әл-Фараби д-лы 17/1,

Нұрлы-Тау БО, 5Б, 6 қабат.

Тел: (727)3251615;

Электронды поштасы: info.tevakz@tevapharm.com, веб сайт: www.kaz.teva

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5-№021403

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Алғашқы тіркелген күні: 28.05. 2015

Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады