

**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

**Торговое название**  
Твардокс Н

**Международное непатентованное название**  
Нет

**Лекарственная форма**  
Таблетки, 40 мг + 12,5 мг и 80 мг + 12,5 мг

**Состав**  
одна таблетка содержит:  
**активные вещества:** телмисартан 40 мг или 80 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг  
**вспомогательные вещества (для телмисартанового слоя):** маннитол (Е 421), повидон (Повидон К-25), кросповидон, магния стеарат, мелглумин, натрия гидроксид.  
**вспомогательные вещества (для гидрохлоротиазидового слоя, 80 мг + 12,5 мг):** лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), натрия крахмала гликолат тип А, магния стеарат, железа(III) оксид желтый (Е 172).  
**вспомогательные вещества (для гидрохлоротиазидового слоя, 80 мг + 12,5 мг):** лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), натрия крахмала гликолат тип А, магния стеарат, железа(III) оксид красный (Е 172).

**Описание**  
Круглые двуконные таблетки белого и желтого цвета (для дозировки 40 мг + 12,5 мг).  
Круглые двуконные таблетки белого и розового цвета (для дозировки 80 мг + 12,5 мг).  
**Фармакотерапевтическая группа**  
Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с другими препаратами. Ангиотензина II антагонисты в комбинации с диуретиками. Телмисартан в комбинации с диуретиками. Код АТХ C09DA07

**Фармакологические свойства**  
**Фармакокинетика**  
Одновременное применение гидрохлоротиазида и телмисартана не оказывает влияния на фармакокинетику этих препаратов.

**Всасывание**  
Телмисартан: после приема внутрь телмисартан абсорбируется быстро, максимальная его концентрация достигается через 0,5–1,5 ч. Средняя абсолютная биодоступность телмисартана – около 50 %. Прием пищи незначительно снижает биодоступность телмисартана. Через 3 ч после приема телмисартана, концентрация в плазме крови стабилизируется и не зависит от приема пищи. Фармакокинетика телмисартана при пероральном приеме имеет нелинейный характер при приеме доз в диапазоне 20 мг + 160 мг. При повторном применении, телмисартан не значительно накапливается в плазме крови.

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

**Распределение**  
Телмисартан обладает высокой степенью связывания с белками плазмы (>99,5 %), гидрохлоротиазид связывается с белками плазмы на 68 %.

**Метаболизм и выведение**  
Телмисартан: после перорального применения C14- меченого 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 неактивным ацилглюкуронидом, единственным глюкуронидом, идентифицируемым у человека, терминальный период полувыведения более 20 часов.

**Гидрохлоротиазид:** у человека не метаболизируется и выводится почти полностью в неизменном виде с мочой. Около 60 % принятой внутрь дозы выводится в виде неизменного вещества в течение 48 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 не отмечалось значительного повышения артериального давления, коррекция дозы не требуется.

**Пациенты с почечной недостаточностью:** почечная экскреция не влияет на клиренс телмисартана, коррекция дозы не является необходимой пациентам со сниженной функцией почек. Телмисартан не выводится из крови во время гемодиализа. У пациентов с нарушениями функции почек скорость выведения гидрохлоротиазида снижена.

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

**Фармакодинамика**  
Твардокс Н представляет собой комбинацию антагониста рецепторов ангиотензина II – телмисартана и тиазидного диуретика, которая обеспечивает более высокий уровень антигипертензивного эффекта, чем прием каждого из компонентов в отдельности. Прием Твардокс Н один раз в сутки, в терапевтических дозах, обеспечивает эффективное и плавное снижение артериального давления.

**Телмисартан:** является эффективным и специфическим антагонистом рецепторов ангиотензина II (типа AT<sub>1</sub>). Телмисартан приводит к снижению уровня альдостерона в крови, не угнетает ренин плазмы человека и не блокирует ионные каналы, не подавляет активность ангиотензин-превращающего фермента (киназа II), с участием которого происходит снижение синтеза брадикинина (поэтому не отмечается усиления побочных эффектов, вызываемых брадикинином). У пациентов, телмисартан в дозе 80 мг практически полностью блокирует гипертензивное действие ангиотензина II. Угнетающее действие сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов.

После приема первой дозы телмисартана, антигипертензивная активность постепено, в течение 3 часов, становится заметной. Через 4-8 недель после начала лечения, постепено, достигается максимальное снижение артериального давления, которое поддерживается в течение длительного периода лечения.

У пациентов с гипертензией, телмисартан снижает систолическое и диастолическое артериальное давление без изменения частоты сердечных сокращений. В случае резкой отмены телмисартана, артериальное давление в течение нескольких дней, постепено возвращается к значениям до лечения, без признаков быстрого возобновления гипертензии (без синдрома «отмены»). Частота случаев сухого кашля у пациентов, принимавших телмисартан, была значительно ниже, чем у пациентов, получавших ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

**Гидрохлоротиазид:** является тиазидным диуретиком. Тиазиды действуют на почечные канальцевые механизмы реабсорбции электролитов, прямо вызывая выделение натрия и хлорида в приблизительно эквивалентных количествах. Диуретическое действие гидрохлоротиазида уменьшает объем плазмы, повышает активность ренина плазмы, повышает секрецию альдостерона с последующим увеличением потери калия и бикарбоната с мочой и снижением калия в сыворотке.

Предположительно, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при одновременном приеме телмисартана имеет тенденцию к обратимости потерь калия, связанной с этим диуретиком.

При приеме гидрохлоротиазида, повышение диуреза наблюдается через 2 часа, максимальный эффект наступает приблизительно через 4 часа, продолжительность действия составляет около 6-12 часов.

**Показания к применению**  
• лечение эссенциальной артериальной гипертензии (при нефропатии) монотерапией телмисартаном или гидрохлоротиазидом.

**Способ применения и дозы**  
Твардокс Н принимают один раз в день, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды.

Твардокс Н 40 мг/12,5 мг, 1 раз в день, можно назначать пациентам, у которых применение только телмисартана не приводит к нормализации артериального давления.

Твардокс Н 80 мг/12,5 мг, 1 раз в день, можно назначать пациентам, у которых применение только телмисартана не приводит к нормализации артериального давления или пациентам, состояние которых ранее было стабилизировано телмисартаном или гидрохлоротиазидом при раздельном применении.

Перед назначением комбинации с фиксированной дозой активных компонентов, рекомендуется индивидуальный подбор доз каждого из двух компонентов. Индивидуальный подбор доз целесообразно, можно рассмотреть переход от монотерапии к фиксированной комбинации без подоготовительного этапа.

**Пациенты с нарушением функции почек:** рекомендуется проведение периодического мониторинга функции почек.

**Пациенты с нарушением функции печени:** у больных с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени, дозировка не должна превышать 40 мг/12,5 мг один раз в день. Препарат Твардокс Н 40 мг/12,5 мг и Твардокс Н 80 мг/12,5 мг противопоказан пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Тиазиды следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени.

**Жилые пациенты:** коррекция дозы не требуется.

**Дети и подростки:** в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности, Твардокс Н не рекомендуется пациентам в возрасте младше 18 лет.

**Меры предосторожности, которые необходимо предпринять перед приемом лекарственного препарата:** из-за гипотензивности таблеток, Твардокс Н следует хранить в герметичном блистере и извлекать из блистера непосредственно перед их приемом.

**Побочные действия**  
**Часто** (≥1/100 до <1/10):

- головноекружение.
- Нечасто** (≥1/1000 до <1/100):
- гипокалиемия, повышение уровня мочевой кислоты
- тревога, обмороч/слабость, парестезии, снижение потенции
- аритмия, тахикардия, гипотензия (включая ортостатическую гипотензию)
- одышка, боль в груди
- диарея, сухость во рту, метеоризм
- боль в спине, мышечные спазмы, миалгия.

**Редко** (≥1/10000 до <1/1000):

- бронхит, фарингит, синусит, гриппоподобные симптомы, боль
- обострение или активация системной красной волчанки (по данным постмаркетингового наблюдения)
- гипонатриемия, гиперурикемия, повышение уровня креатинина, повышение активности печеночных ферментов, повышение в крови креатинфосфокиназы
- депрессия, нарушения сна, бессонница
- нарушение зрения, временное снижение остроты зрения
- респираторный дистресс-синдром (включая пневмонию и отек легких)
- боли в животе, запор, диспепсия, рвота, гастрит
- нарушения функции печени/заболевания печени\* (\*"большая часть случаев наблюдалась у пациентов в Японии, которые более подвержены к развитию таких неблагоприятных реакций)
- ангионевротический отек (включая летальный исход), артралгия, зуд, сыпь, повышение потливости, крапивниц
- эритегия, боли в ногах, судороги в ногах.

**Дополнительные данные по отдельным компонентам препарата:**

Побочные реакции, отмечающиеся при приеме одного из компонентов препарата, могут отмечаться и приеме препарата Твардокс Н.

**Телмисартан**  
**Часто** (≥1/1000 до <1/100):

- инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей (в том числе цистит)
- анемия, гиперкальциемия
- брадикардия
- нарушения функции почек, включая острую почечную недостаточность
- кашель, астения (слабость).

**Редко** (≥1/10000 до <1/1000):

- сепсис (включая случаи с летальным исходом)
- тромбоцитопения, эозинофилия, гипогликемия (у больных сахарным диабетом), снижение уровня гемоглобина
- анафилактические реакции, гиперчувствительность, экзема, медикаментозная сыпь, токсическая кожная сыпь
- сонливость, вялость
- желудочный дискомфорт
- артроз, боль в сухожилиях (тендинитоподобные симптомы).

**Очень редко** (<1/1000):

- интерстициальное заболевание легких.

**Гидрохлоротиазид**  
**Часто** (≥1/100 до <1/10):

- гипомангнемия
- тошнота.

**Редко** (≥1/10000 до <1/1000):

- тромбоцитопения (иногда с пурпурой), гиперкальциемия
- головная боль.

**Очень редко** (<1/1000):

- гипохлоремический ацидоз.

**Частота неизвестна:**

- апластическая анемия, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, угнетение костного мозга, лейкопения, нейтропения/гранулоцитоз
- анафилактические реакции, гиперчувствительность
- потеря контроля над сахарным диабетом
- гипергликемия, появление или обострение гиповолемии (уменьшение объема циркулирующей крови), электролитный дисбаланс, анорексия, потеря аппетита, гиперхолестеринемия, повышение уровня триглицеридов.
- чувство беспомощности, предобморочное состояние, слабость, лихорадка
- скантопия (видные предметы в желтом цвете), острая миопия, острая закрытоугольная глаукома
- шалауден, дискомфорт в желудке, панкреатит
- желтуха (гепатоцеллюлярная или холестатическая желтуха)
- токсический эпидермальный некролиз, волчаночно-подобный синдром, кожный васкулит, реакции фотосенсибилизации, мультиформная эритема, некрозирующий ангит (васкулит)
- интерстициальный нефрит, нарушение функции почек, глюкозурия
- нежелательный рак кожи (базальноклеточная карцинома и плоскоклеточная карцинома).

**Описание отдельных побочных реакций**  
**Нарушение функции печени:** в большинстве случаев, нарушение функции печени при применении телмисартана в постмаркетинговом периоде отмечались у пациентов в Японии.

**Сепсис:** наблюдались увеличение числа случаев сепсиса при применении телмисартана (наличие связи с применением данного препарата не доказано). Интерстициальное заболевание легких: случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы в постмаркетинговом периоде. Они имели временную связь с приемом телмисартана, причинно-следственная связь не установлена.

**Нежелательный рак кожи:** на основании имеющихся данных исследований, между гидрохлоротиазидом и нежелательным раком кожи выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь.

**Противопоказания**  
• повышенная чувствительность к компонентам препарата или другим производным сульфонамидов (гидрохлоротиазид является производным сульфонамида)

- холестаз и obstructивные заболевания желчевыводящих путей
- тяжелая печеночная недостаточность
- тяжелой почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин)
- стойкая гипокалиемия, гиперкальциемия
- совместный прием с алискерин-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (САХФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>)
- наследственная непереносимость фруктозы, галактозы (галактоземия)
- второй и третий триместры беременности и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

**Лекарственные взаимодействия**  
**Литий:** наблюдались редкие случаи обратимого повышения концентрации лития в сыворотке крови и развитие интоксикации лития при одновременном применении лития с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (вследствие снижения почечного клиренса лития), поэтому совместное применение лития и препарата Твардокс Н не рекомендуется. При необходимости одновременного назначения этих препаратов, следует проводить мониторинг уровня лития в плазме крови, пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача.

**Препараты, приводящие к потере калия и гипокалиемии** (калийевые диуретики, слабительные, амфотерицин, карбономолы, натриевая соль пенициллина G, стрептоиды контроля и ее производные): следует проводить строгий контроль уровня калия в плазме крови. Эти препараты могут усиливать гипокалиемический эффект гидрохлоротиазида, поэтому при назначении этих лекарственных препаратов одновременно с Твардокс Н, рекомендуется мониторинг уровня калия в плазме крови.

**Препараты, повышающие уровень калия или вызывающие индуцированную гиперкалиемию** (например, ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, калиевые добавки, заменители соли, содержащие калий, калиевые соли или другие лекарственные препараты, такие как гепарин натрия): возможно повышение уровня калия в сыворотке крови. Если необходимо назначение этих лекарственных препаратов с Твардокс Н, рекомендуется контроль уровня калия в плазме крови.

**Лекарственные препараты, действие которых зависит от колебаний уровня калия в крови (гликозиды наперстянки), антиаритмические препараты:** трепания/мерцания является гипокалиемия. При приеме препарата Твардокс Н с лекарственными препаратами, вызывающими нарушения уровня калия в сыворотке крови (например, гликозиды наперстянки, антиаритмические препараты) и лекарственными препаратами, вызывающими трепания/мерцание сердца (включая некоторые антиаритмические препараты) рекомендуется проведение периодического мониторинга содержания калия в сыворотке крови и ЭКГ:

- антиаритмические препараты класса Ia (например, хиинидин, гидрохиинидин, дизопирамид),
- антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, соталол, дофетилид, ибутирил),
- некоторые нейротептики (например, тиоридазин, хлорпромазин, сульпромазин, трифлуоперазин, циамемазин, леволирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, пимозид, галоперидол, дроперидол),
- другие препараты (например, берприл, цизаприд, демефамин, эспроприлол, галофантрин, мизолантин, пентамин, зарифлоксацин, терфенадин, винкамин IV),

**Гликозиды наперстянки:** гипокалиемия или гипомангнемия, вызванные тиазидами, могут способствовать развитию аритмии сердца, индуцированной гликозидами наперстянки.

**Дигоксин:** при совместном применении телмисартана с дигоксином, наблюдалась повышенная уровня средней калийной концентрации дигоксина в плазме крови (49%) и его ортостатической концентрации (20%). При назначении, корректировке дозы и прекращении приема телмисартана, для поддержания уровня в пределах терапевтической дозы, необходим контроль уровня дигоксина в крови.

**Другие антигипертензивные препараты:** телмисартан может усилить гипотензивное действие других антигипертензивных препаратов. Данные показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при комбинации телмисартаном с ингибиторами АПФ, алискерином может вызывать более частое развитие таких побочных эффектов, как гипотензия, гиперкальциемия и снижение почечной функции (в том числе острой почечной недостаточности). В сравнении с применением одного блокатора РААС,

*Противодиабетические лекарственные препараты (пероральные препараты и инсулин):* может потребоваться корректировка дозировки снижающих сахар, лекарственных препаратов.

*Метформин:* имеется риск развития лактацидоза, в связи с возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с гидрохлоротиазидом.

*Холестирамин и желчеполовые смолы:* всасывание гидрохлоротиазида ослабляется в присутствии анионообменной смолы.

*Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты:* НПВП (т.е. ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и нестероидные НПВП) могут уменьшать мочегонный, натрийуретический и антигипертензивный эффекты тиазидных диуретиков и антигипертензивное действие антагонистов рецепторов ангиотензина II.

У некоторых пациентов с нарушенной функцией почек (например, у безожженных или пожилых пациентов с нарушенной функцией почек), одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II и препаратов, которые угнетают циклооксигеназу, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек, включая возможность развития острой почечной недостаточности, которая, как правило, обратима. Поэтому это сочетание следует применять с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациенты не должны быть безожженными, и следует рассмотреть необходимость проведения мониторинга функции почек сразу после начала сопутствующей терапии и периодически в дальнейшем.

*Рамирипид:* совместное применение телмисартана и рамирипид приводит к увеличению до 2,5 раз AUC<sub>0-24</sub> и Стах рамирипид и рамирипидата. Клиническая значимость этого наблюдения не известна.

*Прессорные амины (например, норادرенилин):* эффект прессорных аминов может быть уменьшен.

*Недеполяризующие релаксанты skeletal мускулатуры (тубокурарин):* наблюдается потенцирование эффекта недеполяризующих релаксантов гидрохлоротиазида.

*Лекарственные препараты, применяемые при лечении подагры (например, пробенецид, сульфдинпризон и аллопуринол):* может потребоваться коррекция дозы урикозурических препаратов, так как гидрохлоротиазид может повысить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, может оказаться необходимым увеличение дозировки пробенецида или сульфдинприрона.

Совместное введение тиазидов может увеличить частоту реакций гиперчувствительности на аллопуринол.

*Соли кальция:* возможно повышение уровня кальция в крови из-за уменьшения его выведения. Если назначаются препараты, содержащие кальций, следует контролировать его уровень в крови и при необходимости проводить корректировку дозы.

*Бета-блокаторы и диализол:* возможно потенцирование тиазидами гипергликемического эффекта бета-блокаторов и диализола.

*Антихолинергические препараты (атропин, билиридин):* возможно увеличение биодоступности тиазидных диуретиков за счет уменьшения моторики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

*Мянтадин:* возможно повышение риска развития побочных эффектов, вызванных приемом аммантана.

*Цитотоксические препараты (циклофосфамид, метотрексат):* тиазиды могут снижать почечную экскрецию цитотоксических препаратов и потенцировать их миелосупрессивный эффект.

На основании их фармакологических свойств, можно ожидать, что ряд лекарственных препаратов может потенцировать гипотензивное действие всех гипотензивных средств, включая телмисартан: баклофен, амифостин.

Кроме того, ортостатическую гипотензию может усугублять алкоголь, барбитураты, наркотические средства или антидепрессанты.

**Особые указания**  
**Печеночная недостаточность:** Твардокс Н противопоказан пациентам с холестазом, obstructивными заболеваниями желчевыводящих путей или выраженными нарушениями функции печени, потому что тиазидными выводится преимущественно с желчью. У таких больных можно ожидать понижения печеночного клиренса, обусловленного телмисартаном. Кроме того, телмисартан следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени или прогрессирующим заболеванием печени, поскольку незначительное изменение баланса жидкости и электролитов может ускорить развитие печеночной комы. Отсутствует опыт клинического применения телмисартана у пациентов с нарушением функции печени.

**Реноваскулярная гипертензия:** у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерий единственной функционирующей почки имеется повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности.

**Почечная недостаточность и трансплантация почки:** Твардокс Н противопоказан больным с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Опыт применения препарата Твардокс Н у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или недавней трансплантацией почки отсутствует. Опыт применения Твардокс Н у пациентов с небольшим или умеренным нарушением функции почек ограничен, поэтому в таких случаях рекомендуется периодический контроль уровня калия, креатинина и мочевой кислоты в сыворотке крови. У пациентов с почечной недостаточностью может развиться азотемия, связанная с применением тиазидных диуретиков.

**Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК):** у пациентов со сниженным ОЦК и/или сниженным содержанием натрия, вследствие интенсивной терапии диуретиками, снижением потребления соли с пищей, диареей или рвотой, может наблюдаться симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы. Такие состояния следует корректировать до назначения Твардокс Н.

**Двойная блокада системы ренин-ангиотензин-альдостерон:** существует доказательство того, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискерина, повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (в том числе развития острой почечной недостаточности), поэтому не рекомендуется двойная блокада РААС, вследствие одновременного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецептора ангиотензина II или алискерина. Если терапия с применением двойной блокады считается абсолютно необходимой, это должно происходить только под наблюдением опытного специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, электролитов и артериального давления. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

**Другие состояния, связанные со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы:** у пациентов, сопутствующим от функции почек которых зависит преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, у больных с тяжелой стойкой сердечной недостаточностью или заболеванием почек, включая стеноз почечной артерии), лечение лекарственными препаратами, которые влияют на эту систему, может повысить риск развития острой гипотензии, гипероземии, олигурии или в редких случаях привести к острой почечной недостаточности.

**Первичный альдостеронизм:** пациенты с первичным альдостеронизмом вообще не реагируют на лечение антигипертензивными средствами, действующими посредством угнетения системы ренин-ангиотензин, поэтому применение Твардокс Н у них не рекомендуется.

**Стеноз аорты и митрального клапана, obstructивная гипертрофическая кардиомиопатия:** как и при применении других сосудорасширяющих препаратов, у пациентов, страдающих аортальным или митральным стенозом или obstructивной гипертрофической кардиомиопатией, применение препарата Твардокс Н требует особой осторожности.

**Метаболические и эндокринные эффекты:** терапия тиазидами может привести к нарушению толерантности к глюкозе. Гипогликемия может развиться у пациентов, больных диабетом, получающих одновременно терапию инсулином или сахароснижающими препаратами и лечение телмисартаном (этим пациентам следует проводить мониторинг уровня глюкозы в крови, может потребоваться корректировка дозы инсулина или противодиабетических лекарственных препаратов). Во время лечения тиазидами, может проявиться латентный сахарный диабет.

Была обнаружена связь между повышением уровня холестерина в крови и триглицеридов и применением тиазидных диуретиков, однако при применении препарата Твардокс Н с содержанием гидрохлоротиазида 12,5 мг, отмечался минимальный эффект или его отсутствие. У некоторых пациентов, получающих лечение тиазидами, может наблюдаться гиперурикемия и приступы подагры.

**Нарушение водно-электролитного баланса:** как в случае проведения диуретической терапии, так и при применении препарата Твардокс Н, необходим периодический контроль содержания электролитов в сыворотке крови. Тиазидные диуретики, в т.ч. гидрохлоротиазид, могут вызвать нарушения водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния (гипокалиемию, гипонатриемии и гипохлоремический ацидоз). Признаками, настораживающими в отношении этих нарушений, являются сухость слизистой оболочки полости рта, чувство жажды, общая слабость, сонливость, чувство беспокойства, миалгия или судорожные подергивания икроножных мышц (судороги), мышечная слабость, артериальная гипотензия, олигурия, тахикардия и такие желудочно-кишечные нарушения, как тошнота и рвота.

**Гипокалиемия:** при применении тиазидных диуретиков гипокалиемия. Риск гипокалиемии выше у больных с циррозом печени, у пациентов с повышенным диурезом, у пациентов, получающих недостаточный пероральный прием электролитов и у пациентов, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами или адrenaokортикотропным гормоном (АКТГ).

**Гиперкальциемия:** из-за антагонизма ангиотензина II к рецепторам (AT<sub>1</sub>) при терапии телмисартана, может развиться гиперкальциемия. Факторы риска развития гиперкальциемии включают почечную недостаточность или легкую сердечную недостаточность и сахарный диабет. Калийсберегающие диуретики, калиевые добавки или соли, содержащие заменители калия должны приниматься одновременно с препаратом Твардокс Н с осторожностью.

**Гипонатриемия:** данных о том, что препарат Твардокс Н может уменьшать или предотвращать гипонатриемия, вызываемую приемом диуретиков, нет. **Гипохлоремия:** гипохлоремия обычно незначительная и лечения не требует.

**Гиперкальциемия:** тиазидные диуретики могут вызывать преобладающее и небольшое повышение содержания кальция в сыворотке крови, более выраженная гиперкальциемия может быть признаком скрытого гиперпаратиреоза. При проведении диуретики функции паращитовидных желез, тиазидные диуретики должны быть отменены.

**Гипомангнемия:** тиазиды могут повышать выделение магния с мочой, что может привести к гипомангнемии.

**Сахарный диабет:** у больных сахарным диабетом имеется дополнительный фактор риска сердечно-сосудистого заболевания, например, сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда и внезапной смерти, которая может повышаться при лечении препаратами, понижающими артериальное давление, такими как блокаторы рецепторов ангиотензина II или ингибиторы АПФ. ИБС у пациентов с сахарным диабетом может протекать бессимптомно. Пациенты с сахарным диабетом должны пройти обследование для выявления и лечения ИБС до начала приема Твардокс Н.

**Лактоза:** препарат содержит лактозы моногидрат, поэтому его не следует принимать пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

**Этнические различия:** как и для других антагонистов рецепторов ангиотензина II, телмисартан, по-видимому менее эффективен в снижении артериального давления у чернокожих пациентов из-за высокой распространенности в этой группе низкого уровня ренина.

**Другие предостережения:** при применении антигипертензивных препаратов резкое и выраженное снижение АД у пациентов с ишемическим заболеванием или ишемическим сердечно-сосудистым заболеванием может привести к инфаркту миокарда или развитию инсульта.

**Общие предостережения:**