

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева 80 mg/12,5 mg таблетки
Telmisartan/Hydrochlorothiazide Teva 80 mg/12,5 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта	Приложение 1
Към Рег. №	20140081
Разрешение №	63437
ВГ/МА/МР	01-09-2023
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 175,10 mg лактоза монохидрат и 56,74 mg сорбитол (E420).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Червено и бяло до почти бяла, с форма на капсула двуслойна таблетка с делителна черта върху оцветената в червено страна (размер: припл. 16,5 x 8,0 mm).

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

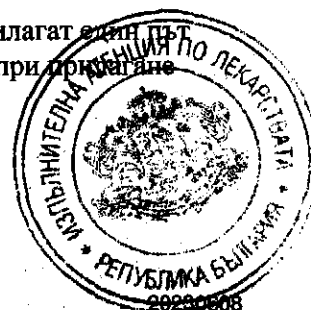
Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева 80 mg/12,5 mg таблетки, комбинация с фиксирана доза, е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано при прилагане самостоятелно на телмисартан.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева трябва да се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано при прилагане самостоятелно на телмисартан. Препоръчително е индивидуално титриране на дозата на всеки от двата компонента преди да се премине към комбинация с фиксирана доза. Когато е клинично уместно, може да се прецени директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева 80 mg/12,5 mg таблетки може да се прилагат един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е достатъчно контролирано при прилагане самостоятелно на телмисартан 80 mg.



Бъбречно увреждане

Желателно е периодично да се мониторира бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава телмисартан/хидрохлоротиазид 40 mg/12,5 mg един път дневно.

Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тиазиди трябва да се използват внимателно при пациенти с увредена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева при деца и юноши на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева таблетки са предназначени за перорално приложение един път дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към други вещества, производни на сулфонамидите (тъй като хидрохлоротиазид е лекарствен продукт, получен от сулфонамид);
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6);
- Нарушения, свързани с холелитиаза и билиарна обструкция;
- Тежко чернодробно увреждане;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$);
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия;
- Едновременната употреба на Телмисартан/Хидрохлоротиазид таблетки с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Антагонисти на ангиотензин II рецепторите не трябва да се започват по време на бременност. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с антагонисти на ангиотензин II рецепторите се счита за съществено, пациентките, които планират бременност трябва да бъдат насочени към алтернативни антихипертензивни лечения, които са с установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II рецепторите трябва да бъде незабавно преустановено и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).



Чернодробно увреждане

Таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид не трябва да се прилагат при пациенти с холестаза, нарушения, свързани с билиарна обструкция или тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3), тъй като телмисартан се елиминира основно с жлъчката. Очаква се при такива пациенти да има редуциран чернодробен клирънс на телмисартан.

В допълнение, таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водния или електролитния баланс може да отключат чернодробна кома. Липсва клиничен опит с телмисартан/хидрохлоротиазид при пациенти с чернодробно увреждане.

Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност, когато пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек се лекуват с лекарствени продукти, които влияят върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид не трябва да се използват при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $<30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3). Липсва опит по отношение на приложението на таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид при пациенти с неотдавнашна бъбречна трансплантация. Опитът с телмисартан/хидрохлоротиазид е скромнен при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, поради което се препоръчва периодично мониториране на серумните нива на калий, креатинин и пикочна киселина. При пациенти с нарушена бъбречна функция може да се развие свързана с тиазидните диуретици азотемия.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се развие при пациенти с изчерпан обем и/или недостиг на натрий поради агресивно диуретично лечение, ограничаване на солта в храната, диария или повръщане. Подобни състояния трябва да се коригират преди приложението на Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция зависят най-вече от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбреците).



артерия), лечението с лекарствени продукти, въздействащи върху тази система се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип не реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез потискане на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва.

Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и останалите вазодилататори, специално внимание е показано при пациенти с аортна или митрална стеноза, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Тиазидното лечение може да наруши глюкозния толеранс, като хипогликемия може да се развие при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или противодиабетно лечение и телмисартан. Поради това при тези пациенти трябва да се наблюдава кръвната захар; когато е показано може да се наложи корекция на дозата на инсулина или противодиабетните продукти. Латентен захарен диабет може да се манифестира при лечение с тиазиди.

Повишаване на нивата на холестерола и триглицеридите е било свързано с тиазидно диуретично лечение; при дозата от 12,5 mg обаче, съдържаща се в таблетките Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева, се съобщава за минимални или никакви ефекти. Може да се развие хиперурикемия или да се провокира чиста подагра при някои пациенти на тиазидно лечение.

Електролитен дисбаланс

Както при всеки пациент на диуретично лечение, през подходящи интервали от време периодично трябва да се определят сѐрумните електролити.

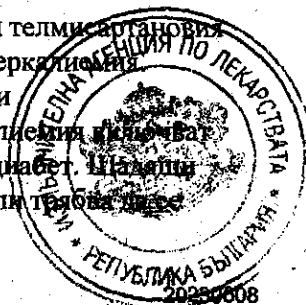
Тиазидите, в това число хидрохлоротиазид, могат да предизвикат воден или електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителните признаци за воден или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, астения, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- Хипокалиемия

Въпреки, че при употреба на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, съпровождащото лечение с телмисартан може да намали индуцираната от диуретици хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти с форсирана диуреза, при пациенти, получаващи неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, провеждащи съпътстваща терапия с кортикостероиди или аденокортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- Хиперкалиемия

Обратно, поради антагонизъм между рецепторите на ангиотензин II (AT₁) и телмисартановия компонент на Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева, може да се развие хиперкалиемия. Въпреки, че клинично значима хиперкалиемия не е била документирана при телмисартан/хидрохлоротиазид, рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия са: бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност, както и захарен диабет. Пациенти, приемащи калия диуретици, калиеви добавки или калий съдържащи соливи заместители трябва да се наблюдават.



прилагат с повишено внимание заедно с таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид (вж. точка 4.5).

- **Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза**

Няма доказателства, че таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид биха могли да редуцират или предотвратят индуцирана от диуретици хипонатриемия.

Хлорният дефицит е обикновено лек и в най-общия случай не налага лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите могат да понижат уринарната калциева екскреция и да причинят междинно и леко повишение на серумния калций при отсъствие на установени нарушения на калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди провеждане на изследвания на паращитовидната функция.

- **Хипомагнезиемия**

Тиазидите доказано повишават уринарната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както при всички останали антагонисти на ангиотензин II рецепторите, телмисартан е видимо по-слабо ефективен по отношение понижаване на кръвното налягане при пациенти от черната раса, отколкото при останалите пациенти, вероятно поради по-изразеното разпространение на състояния с нисък ренин в популацията сред черната раса с хипертония.

Друго

Както при всеки антихипертензивен продукт, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване, може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Общи проблеми

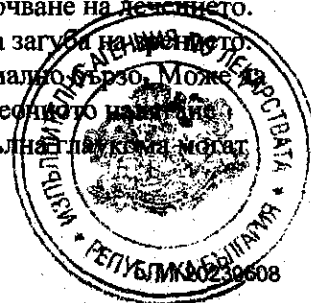
Реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид може да се развият при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза.

За обостряне или активиране на системен лупус еритематозус се съобщава при употребата на тиазидни диуретици, в това число и на хидрохлоротиазид.

Случаи с реакции на фоточувствителност са били съобщавани при тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението се развие фоточувствителност се препоръчва прекратяване на лечението. Ако повторното приложение на диуретици е действително необходимо, препоръчително е да се предпази изложената на слънце или изкуствени УВЛ зона.

Хороидален излив, остра миопия и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, който е сулфонамид, може да предизвика идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро начало на понижена зрителна острота или очна болка и типична поява в рамките на часове до седмици след започване на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до постоянна загуба на зрението. Основното лечение е спиране приложението на хидрохлоротиазид максимално бързо. Може се наложи своевременно медицинско или хирургическо лечение, ако вътреочното налягане остане извън контрол. Рискните фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да бъдат анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилин.



Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

Остра респираторна токсичност

След прием на хидрохлоротиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлоротиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Помощни вещества

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Сорбитол

Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза). Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и литиева токсичност при едновременно приложение на литий и инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим. Има съобщения и за редки случаи с ангиотензин II рецепторни антагонисти (включително телмисартан/хидрохлоротиазид). Поради това едновременната употреба на литий и телмисартан/хидрохлоротиазид не се препоръчва (вж. точка 4.8). Ако се счита, че тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на литий при едновременно приложение.



Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбенексон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производни)

Ако тези вещества трябва да се предписват в комбинация с телмисартан/хидрохлоротиазид, желателно се препоръчва мониториране на плазмените нива на калия. Тези лекарствени продукти може да усилят ефекта на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий или да индуцират хиперкалиемия (напр. АСЕ инхибитори, шадящи калия диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти, като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти трябва да се изписват в комбинация с телмисартан/хидрохлоротиазид е желателно да се мониторираат плазмените нива на натрий. Според опита с употребата на други лекарствени продукти, които отслабват системата ренин-ангиотензин, едновременната употреба с горните лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и поради това не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, повлиявани от нарушенията в серумния калий

Периодичното мониториране на серумния калий и ЕКГ се препоръчва, когато телмисартан/хидрохлоротиазид се прилага с тези лекарствени продукти, повлиявани от промените в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, противоаритмични продукти) и следните индуциращи *torsades de pointes* лекарствени продукти (които включват някои противоаритмични продукти), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsades de pointes*.

- клас Ia противоаритмични продукти (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III противоаритмични продукти (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамамазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други (напр. бепридил, цисаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халопантрин, мизоластин, пентамидин, спрафлоксацин, терфенадин, интравенозен винкамин).

Дигиталисови гликозиди

Индуцираната от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятстват началото на индуцирана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава средно нарастване в максималната плазмена концентрация на дигоксин (49%) и на най-ниската концентрация (20%). Когато се започва, коригира и прекратява лечение с телмисартан, наблюдавайте нивата на дигоксина, за да се поддържат нива в рамките на терапевтичния диапазон.

Други антихипертензивни продукти

Телмисартан може да усили хипотензивния ефект на други антихипертензивни продукти. Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).



Противодиабетни лекарствени продукти (перорални продукти и инсулин)

Може да се наложи корекция на дозата на антидиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).

Метформин

Метформин трябва да се използва с повишено внимание: риск от лактатна ацидоза, индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с хидрохлоротиазид.

Холестираминови и коlestиполови смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се уврежда в присъствието на анион-обменни смоли.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в схеми с противовъзпалителна доза, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) може да отслабят диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивните ефекти на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) едновременното приложение на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II и продукти, които потискат циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради това комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на съпровождащо лечение, както и периодично след това.

В едно проучване едновременното приложение на телмисартан и рамиприл е довело до 2,5-кратно повишаване на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на рамиприл и рамиприлат. Клиничното значение на това наблюдение не е известно.

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефектът на пресорните амини може да бъде отслабен.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Ефектът на недеполяризиращите скелетно-мускулни релаксанти може да бъде усилен от хидрохлоротиазид.

Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра (напр. пробенецид, сулфинпиразон и алопуринол)

Може да е необходима корекция на дозата на антиподагрозните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Може да се наложи повишаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Едновременното приложение с тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност спрямо алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций поради намалена екскреция. Ако трябва да се изписват калциеви добавки или калций-съхраняващи лекарствени продукти (напр. лечение с витамин D), трябва да се мониторира серумните нива на калция и дозировката на калций да бъде съответно коригирана.

Бета-блокери и диазоксид

Хипергликемичният ефект на бета-блокерите и диазоксид може да бъде усилен от тиазиди.



Антихолинергични средства (напр. атропин, бипериден) могат да увеличат бионаличността на диуретици от тиазиден тип, като отслабят стомашно-чревния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха.

Амантадин

Тиазидите може да повишат риска от нежелани реакции, причинени от амантадин.

Цитотоксични средства (напр. циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да редуцират бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират техните миелосупресивни ефекти.

Въз основа на фармакологичните им характеристики, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да потенцират хипотензивните ефекти на всички антихипертензивни продукти, в това число и на телмисартан: баклофен, амифостин.

Освен това, ортостатичната хипотония може да се задълбочи от алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II е противопоказана през втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Липсват адекватни данни от употребата на телмисартан/хидрохлоротиазид таблетки при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на инхибитори на ACE през първия триместър от бременността, не са убедителни; малко повишение на риска обаче не може да се изключи. При липсата на контролирани епидемиологични данни за риска при антагонистите на рецепторите на ангиотензин II, подобни рискове може да съществуват за този клас лекарствени продукти. Освен в случаите, когато непрекъснатото лечение с антагонисти на ангиотензин II рецепторите се счита за съществено, пациентките, които планират бременност, трябва да бъдат насочени към алтернативни антихипертензивни лечения, които са с установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се диагностицира бременност, лечението с антагонисти на ангиотензин II рецепторите трябва да бъде незабавно преустановено и, ако е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на лечение с антагонист на рецептора на ангиотензин II през втория и третия триместър индуцира при хора фетотоксичност (намалена бъбречна функция, олигохидрамниоза, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). При експозиция на антагонисти на рецепторите на ангиотензин II след втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково проследяване на бъбречната функция и черепа.

Децата, чиито майки са приемали антагонисти на рецепторите на ангиотензин II трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през



плацентата. На базата на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушение на електролитното равновесие и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия поради риска от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект в протичането на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при есенциална хипертония на бременни жени, с изключение на редките ситуации, при които не може да бъде използвано друго лечение.

Кърмене

Тъй като липсва информация за употребата на телмисартан/хидрохлоротиазид при кърмене, таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид не се препоръчват и за предпочитане са алтернативни лечения, с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено при новородено или недоносено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата при хора в малки количества. Тиазидите във високи дози предизвикват интензивна диуреза и могат да потиснат образуването на кърма. Употребата на телмисартан/хидрохлоротиазид при кърмене не се препоръчва. Ако телмисартан/хидрохлоротиазид се използва при кърмене, дозите трябва да бъдат максимално ниски.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан и хидрохлоротиазид върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога след прием на антихипертензивни продукти като телмисартан/хидрохлоротиазид могат да се появят замаяване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замаяването. Сериозен ангиоедем може да се развие рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Общата честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид е сравнима с тази, съобщавана при самостоятелно прилагане на телмисартан в рандомизирани контролирани изпитвания с участието на 1471 пациенти, рандомизирани да получават телмисартан плюс хидрохлоротиазид (835) или само телмисартан (636). Връзка с дозата на нежеланите лекарствени реакции не е установена и не се наблюдава корелация по пол, възраст или раса на пациентите.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

По-долу са представени според системно-органен клас нежелани лекарствени реакции, наблюдавани във всички клинични изпитвания и появяващи се по-често ($p \leq 0,05$) при телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо. По време на лечение с телмисартан/хидрохлоротиазид могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции.



характерни за всеки от компонентите поотделно, но които не са наблюдавани в клинични изпитвания.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в последователност, съответна на намаляващата им сериозност.

Инфекции и инфестации

Редки: Бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система

Редки: Обостряне или активиране на системен лупус еритематозус¹

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Хипокалиемия

Редки: Хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: Тревожност

Редки: Депресия

Нарушения на нервната система

Чести: Замайване

Нечести: Синкоп, парестезия

Редки: Безсъние, нарушения на съня

Нарушения на очите

Редки: Визуални смущения, замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: Тахикардия, аритмии

Съдови нарушения

Нечести: Хипотония, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея

Редки: Респираторен дистрес (включително пневмонит и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Диария, сухота в устата, подуване на корема

Редки: Коремна болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит



Хепатобилиарни нарушения

Редки:

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки:

Ангиедем (и с фатален изход), еритема, сърбеж, обрив, хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести:

Болка в гърба, мускулни спазми, миалгия

Редки:

Артралгия, мускулни крампи, болка в крайниците

Нарушения на репродуктивната система и гърдата

Нечести:

Еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести:

Болка в гърдите

Редки:

Грипоподобно заболяване, болка

Изследвания

Нечести:

Повишена пикочна киселина в кръвта

Редки:

Повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробни ензими

1: На базата на постмаркетинговия опит

2: За по-подробно описание, моля, прочетете подточка „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции“

Допълнителна информация за отделните компоненти

Нежелани реакции, съобщавани преди това с всеки един от отделните компоненти, могат да бъдат потенциални нежелани реакции за таблетките телмисартан/хидрохлоротиазид, дори да не са наблюдавани в клиничните изпитвания с този лекарствен продукт.

Телмисартан:

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с подобна честота при третиран с плацебо и телмисартан пациенти.

Общата честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при телмисартан (41,4 %) е сравнима с тази при плацебо (43,9 %) в клинични изпитвания, контролирани с плацебо. Следните нежелани лекарствени реакции, изброени по-долу, са събрани от всички клинични изпитвания с пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на възраст 50 и повече години с висок риск от сърдечносъдови събития.

Инфекции и инфестации

Нечести:

Инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, включително цистит

Редки:

Сепсис, включително с фатален край³

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести:

Анемия

Редки:

Еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки:

Свърхчувствителност, анафилактични реакции



Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Хиперкалиемия
Редки: Хипогликемия (при пациенти с диабет)

Сърдечни нарушения

Нечести: Брадикардия

Нарушения на нервната система

Редки: Сънливост

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Кашлица
Много редки: Интерстициална белодробна болест³

Стомашно-чревни нарушения

Редки: Стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: Екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Редки: Артроза, болка в сухожилията

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Астения

Изследвания

Редки: Намален хемоглобин

3: За по-подробно описание, моля, прочетете подточка „Описание на избрани нежелани лекарствени реакции“

Хидрохлоротиазид:

Хидрохлоротиазид може да причинява или обостря хиповолемия, което може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщавани при самостоятелна употреба на хидрохлоротиазид, включват:

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: Сиаладенит

Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

С неизвестна честота: Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Тромбоцитопения (понякога с пурпура)



С неизвестна честота:	Апластична анемия, хемолитична анемия, костно-мозъчна недостатъчност, левкопения, неутропения, агранулоцитоза
Нарушения на имунната система С неизвестна честота:	Анафилактични реакции, свръхчувствителност
Ендокринни нарушения С неизвестна честота:	Неадекватен контрол на захарен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести:	Хипомагнезиемия
Редки:	Хиперкалциемия
Много редки:	Хипохлоремична алкалоза
С неизвестна честота:	Анорексия, намален апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиповолемия
Психични нарушения С неизвестна честота:	Безпокойство
Нарушения на нервната система	
Редки:	Главоболие
С неизвестна честота:	Замаяност
Нарушения на очите С неизвестна честота:	Ксантопсия, хороидален излив, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Съдови нарушения С неизвестна честота:	Некротизиращ васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много редки:	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	
Чести:	Гадене
С неизвестна честота:	Панкреатит, стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни нарушения С неизвестна честота:	Хепатоцелуларен иктер, холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан С неизвестна честота:	Лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан С неизвестна честота:	Слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища С неизвестна честота:	Интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
С неизвестна честота: Пирексия

Изследвания
С неизвестна честота: Повишени триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан са при пациенти от Япония. При пациенти от Япония има по-голяма вероятност да се получат тези нежелани лекарствени реакции.

Сепсис

В изпитването PROfESS, се наблюдава повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с неизвестен за момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест се съобщават в пост-маркетинговия период, при наличие на временна връзка с приема на телмисартан. Причинна връзка обаче не е установена.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

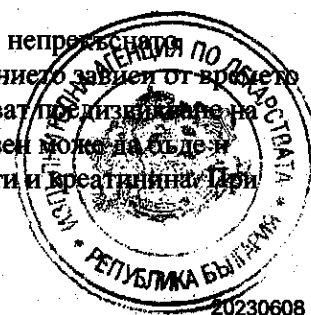
Информацията за телмисартан по отношение предозиране при хора е ограничена. Степента, до която хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа, не е определена.

Симптоми

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия; брадикардия, замаяване, повръщане, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност също са съобщавани. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с електролитно изчерпване (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия в резултат на прекомерната диуреза. Най-честите прояви и симптоми на предозиране са гадене и сънливост. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързана със съпровождащата употреба на дигиталисови гликозиди или определени противоаритмични лекарствени продукти.

Лечение

Телмисартан не се отстранява с хемодиализа. Пациентът трябва да бъде непрекъснато мониториран, а лечението да бъде симптоматично и поддържащо. Лечението зависи от времето на поглъщането и тежестта на симптомите. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашен лаваж. При лечението на предозиране полезен може да бъде и активният въглен. Често трябва да се наблюдават серумните електролити и креатинина. При



поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение, като бързо се приложи заместваща терапия със соли и течности за коригиране на обема.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на ангиотензин II и диуретици, АТС код: C09DA07

Таблетките Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева са комбинация от телмисартан - антагонист на рецепторите на ангиотензин II и тиазидния диуретик хидрохлоротиазид. Комбинацията от тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, намалявайки кръвното налягане повече отколкото всеки от компонентите поотделно. Приложението на таблетките Телмисартан/Хидрохлоротиазид Тева един път дневно осигурява ефективно и плавно понижение на кръвното налягане в терапевтичния диапазон.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен антагонист на ангиотензин II рецепторите от подвид 1 (AT₁). Телмисартан измества ангиотензин II с много висок афинитет от мястото му на свързване с рецепторите от подвид AT₁, които са отговорни за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма никаква частична агонистична активност върху AT₁ рецепторите. Телмисартан се свързва селективно с рецепторите от подвид AT₁. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други, по-слабо характерни AT рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, нито ефекта от тяхното евентуално свръхстимулиране от ангиотензин II, чиито нива се повишават при приложение на телмисартан. Телмисартан понижава плазмените нива на алдостерон. Телмисартан не потиска ренина в плазмата при хора и не блокира йонните канали. Телмисартан не потиска ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II) - ензима, който разгражда също и брадикинин. Поради това не се очаква потенциране на медираните от брадикинин нежелани лекарствени реакции.

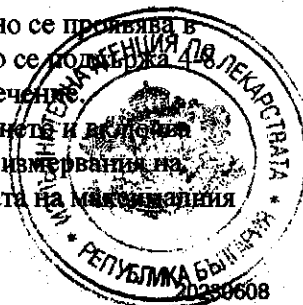
При доза 80 mg телмисартан, приложена на здрави доброволци, почти напълно се потиска повишаването на кръвното налягане, предизвикано от ангиотензин II. Ефектът на потискане се поддържа над 24 и е все още измерим до 48 час.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите имат ефект върху бъбречните тубулни механизми на електролитна реабсорбция, директно повишавайки екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на плазмения ренин, повишава секрецията на алдостерон, с последващо повишаване на уринарната загуба на калий и бикарбонати и понижаване на серумния калий. Най-вероятно чрез блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременното приложение с телмисартан има тенденция за обратимост на загубата на калий, свързана с тези диуретици. При хидрохлоротиазид, началото на диурезата е след 2 часа, а максимален ефект се наблюдава след около 4 часа, като действието персистира приблизително 6-12 часа.

Фармакодинамични ефекти

Лечение на есенциална хипертония

След първата доза телмисартан, антихипертензивната активност постепенно се проявява в рамките на 3 часа. Максимално понижение на кръвното налягане като цяло се наблюдава в седмици след започване на лечението и е постоянно при продължително лечение. Антихипертензивният ефект персистира непрекъснато 24 часа след дозирането и в последните 4 часа преди следващата доза, както е доказано с амбулаторни измервания на кръвното налягане. Това се потвърждава от измервания, направени в точката на максималния



ефект и непосредствено преди следващата доза (съотношението между най-ниското ниво и максимума е постоянно над 80% след дози от 40 и 80 mg телмисартан в контролирани с плацебо клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан намалява едновременно систоличното и диастоличното налягане без да влияе върху пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (демонстрирано в клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При рязко спиране на лечението с телмисартан, кръвното налягане постепенно се връща към стойностите преди лечението за период от няколко дни без данни за повторно развитие на хипертония.

Честотата на сухата кашлица е значително по-ниска при пациенти, лекувани с телмисартан, в сравнение с тези, получили инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, демонстрирано в клинични изпитвания сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова профилактика

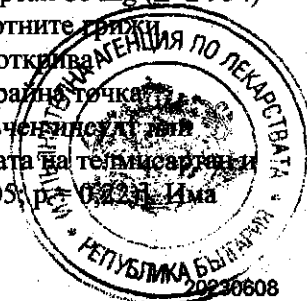
ONTARGET (Текущо глобално проучване на крайни точки при приложение на телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) сравнява ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху сърдечно-съдовия изход при 25 620 пациенти на възраст 55 години или по-възрастни, с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходен исхемичен пристъп, периферно артериално заболяване или захарен диабет тип 2, придружен с данни за крайна степен на органно увреждане (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от възникване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани към една от следните три групи на лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542), рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинацията от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8 502), с последващо средно време на проследяване 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл за намаляване на първичната комбинирана крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск за телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% ДИ 0,93 – 1,10; p (не по-лоша ефикасност) = 0,0019 при граница 1,13). Процентът на случаите на смъртност поради каквато и да е причина е съответно 11,6% и 11,8% сред пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефикасността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна точка на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% ДИ 0,90 – 1,08; p (не по-лоша ефикасност) = 0,0004)], първичната крайна точка в референтното проучване HOPE (Проучване за оценка на сърдечния изход при профилактика), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

Проучването TRANSCEND рандомизира пациенти с непоносимост към ACE инхибитори със сходни критерии за включване като проучването ONTARGET, на телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата се прилагат в допълнение към стандартните грижи. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се открива статистически значима разлика в честотата на първичната комбинирана крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95 % ДИ 0,81 – 1,05; p = 0,23)].



данни за полза на телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична комбинирана крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% ДИ 0,76 – 1,00; $p = 0.048$). Няма данни за полза при сърдечно-съдова смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% ДИ 0,85 – 1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато хипотония се съобщава по-често при телмисартан.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не увеличава ползата спрямо рамиприл или телмисартан, приложени самостоятелно. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността поради каквато и да е причина са числено по-високи при комбинацията. Освен това има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в групата с комбинацията. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В изпитването „Схема за превенция с цел ефективно избягване на последващи инсулти“ (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes, PRoFESS) при пациенти на възраст 50 и повече години, които са прекарали наскоро инсулт, се забелязва повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% с/у 0,49% [Коеф. на риска 1,43 (95% интервал на доверителност 1,00 - 2,06)]; честотата на случаите с фатален сепсис нараства при пациентите на телмисартан (0,33%) с/у пациентите на плацебо (0,16%) [Коеф. на риска 2,07 (95% интервал на доверителност 1,14 - 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на сепсис във връзка с употребата на телмисартан може да е или случайна находка, или да е свързана с неизвестен за момента механизъм.

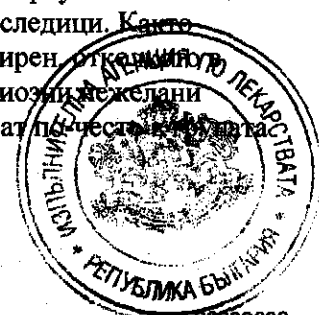
Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. За по-подробна информация вижте раздел „Сърдечно-съдова превенция“ по-горе.

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



Епидемиологични проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечносъдова смъртност и заболяемост.

Ефектите на фиксираната доза в комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечносъдовата заболяемост за момента са неизвестни.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с телмисартан/хидрохлоротиазид във всички подгрупи на педиатричната популация при (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

5.2 Фармакокинетични свойства

Комбинираното приложение на хидрохлоротиазид и телмисартан като че ли няма ефект върху фармакокинетиката на което и да е от двете вещества при здрави индивиди.

Абсорбция

Телмисартан: След перорално приложение максимални концентрации на телмисартан се достигат 0,5 – 1,5 часа след дозирането. Абсолютната бионаличност на телмисартан при 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко понижава бионаличността на телмисартан, с редуциране на зоната под кривата за плазмената концентрация/време (AUC) от около 6% при таблетка от 40 mg и около 19% след доза от 160 mg. Около 3 часа след приложението плазмената концентрация е една и съща, независимо дали телмисартан е приет със или без храна. Малкото понижение в AUC не се очаква да предизвика редукция в терапевтичната активност. Телмисартан не се натрупва значимо в плазмата при повторно приложение. Хидрохлоротиазид: След перорално приложение на таблетки телмисартан/хидрохлоротиазид максимални концентрации на хидрохлоротиазид се достигат приблизително 1,0 – 3,0 часа след дозиране. На базата на кумулативната бъбречна екскреция на хидрохлоротиазида, абсолютната бионаличност е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини ($>99,5\%$), предимно с албумина и алфа 1-киселия гликопротеин. Видимият обем на разпределение на телмисартан е приблизително 500 литра, което е показателно за допълнително тъканно свързване. Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с протеините в плазмата и неговият видим обем на разпределение е 0,83 – 1,14 l/kg.



Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация, като формира фармакологично неактивен ацилглюкуронид. Глюкуронидът на основното съединение е единственият метаболит идентифициран при хора. След единична доза от ¹⁴C-маркиран телмисартан, глюкуронидът представлява приблизително 11% от измерената в плазмата радиоактивност. Цитохром Р450 изоензимите не участват в метаболизма на телмисартан.

Хидрохлоротиазидът не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: След интравенозно или перорално приложение на ¹⁴C-маркиран телмисартан, повечето от приложената доза (>97%) се елиминира с фекалиите чрез жлъчна екскреция. Само малки количества се откриват в урината. Общият плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1 500 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот е >20 часа. Хидрохлоротиазид се екскретира почти изцяло като непроменено вещество в урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира за 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250 – 300 ml/min. Терминалният полуживот на хидрохлоротиазид е 10 – 15 часа.

Линейност/нелинейност

Фармакокинетиката на перорално приложения телмисартан е нелинейна в дози от 20 – 160 mg, с по-голямо от пропорционалното повишение на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) при повишаване на дозите.

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Други специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при пациенти в старческа възраст в сравнение с тези на възраст под 65 години.

Пол

Плазмените концентрации на телмисартан обикновено са 2 – 3 пъти по-високи при жени в сравнение с мъже. В клинични изпитвания обаче не се установява значимо повишение на кръвното налягане или в честотата на ортостатичната хипотония при жени. Не се налага корекция на дозата. Съществува тенденция към по-високи плазмени концентрации на хидрохлоротиазид при жени в сравнение с мъже. Това не се счита за клинично значимо.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан.

На базата на скромния опит с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min, средно около 50 ml/min) не се налага корекция на дозата при пациенти с понижена бъбречна функция. Телмисартан не се отстранява от кръвта с хемодиализа. При пациенти с нарушена бъбречна функция скоростта на елиминиране на хидрохлоротиазид се понижава. В типично проучване с пациенти, при които средният креатининов клирънс е 90 ml/min, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се повишава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до почти 100%. Елиминационният полуживот не се променя при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклинични проучвания върху безопасността, направени с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дозите с експозиция, сравнима с тази на клиничния терапевтичен диапазон не причиняват допълнителни опасности.



които вече не са наблюдавани при приложението на всяко от веществата поотделно. Наблюдаваните токсикологични находки като че ли нямат отношение към терапевтичното приложение при хора.

Токсикологичните находки, много добре известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ензима, конвертиращ ангиотензин и антагонисти на рецепторите на ангиотензин II, са: понижени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишение на уреята в кръвта и креатинина), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии може да бъдат предотвратени/потиснати чрез перорално приложение на соли и групово отглеждане на животните. При кучета се наблюдава дилатация и атрофия на бъбречните тубули. Счита се, че тези резултати се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Няма безспорни данни за тератогенни ефекти, но при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на поколенията, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Телмисартан не показва данни за мутагенност и съответна карциногенна активност в проучвания *in vitro* и няма данни за канцерогенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид показват аналогични доказателства за генотоксичен или карциногенен ефект при някои експериментални модели.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид, вижте точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид
Хипромелоза
Сорбитол (E420)
Меглумин
Манитол (E421)
Талк
Магнезиев стеарат
Лактоза монохидрат
Хидроксипропилцелулоза
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий блистери (OPA/Al/PVC/Al)

Видове опаковки: 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50x1, 56, 60, 84, 90, 90x1, 98, 100, 112, 150, 156 или 300 таблетки.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20140081

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 март 2014 г.
Дата на последно подновяване: 02 април 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19/06/2023

