

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20130339/90
Разрешение № 69223-7 26-06-2025
BG/MA/MP -
Одобряване №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТАНИДОН НСТ 80 mg/12,5 mg таблетки
ТАНИДОН НСТ 80 mg/25 mg таблетки

TANYDON НСТ 80 mg/12.5 mg tablets
TANYDON НСТ 80 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Танидон НСТ 80 mg/12,5 mg таблетки

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

Танидон НСТ 80 mg/25 mg таблетки

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (*telmisartan*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Танидон НСТ 80 mg/12,5 mg таблетки

Таблетките са бели или почти бели, с размер 9,0 × 17,0 mm, с форма на капсула и надпис "ТН 12.5" от двете страни.

Танидон НСТ 80 mg/25 mg таблетки

Таблетките са бели или почти бели, с размер 9,0 × 17,0 mm, с овална и двойно-изпъкнала форма, с надпис "ТН" от едната страна и "25" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Танидон НСТ 80 mg/12,5 mg таблетки

Комбинираният лекарствен продукт Танидон НСТ е с фиксирани дози (80 mg телмисартан/12,5 mg хидрохлоротиазид (НСТЗ)) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно само с телмисартан.

Танидон НСТ 80 mg/25 mg таблетки

Комбинираният лекарствен продукт Танидон НСТ е с фиксирани дози (80 mg телмисартан/25 mg НСТЗ) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Танидон НСТ 80 mg/12,5 mg (80 mg телмисартан/12,5 mg НСТЗ) или на пациенти, които са стабилизирани преди това с телмисартан и НСТЗ, приемани отделно.

4.2 Дозировка и начин на приложение



Дозировка

Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при прием само на телмисартан. Преди да се премине към този комбиниран лекарствен продукт с фиксирани дози е необходимо поотделно да се титрират дозите на всеки от двата компонента. При подходящи клинични показания може директно да се премине от монотерапията към прием на комбинирания лекарствен продукт.

Танидон НСТ 80 mg/12,5 mg таблетки

- Танидон НСТ 80 mg/12.5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с телмисартан 80 mg

Танидон НСТ 80 mg/25 mg таблетки

- Танидон НСТ 80 mg/25 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с Танидон НСТ 80 mg/12,5 mg или при пациенти, които са стабилизирани преди това с телмисартан и хидрохлоротиазид, приемани отделно.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане е минимален, но не предполага нежелани ефекти върху бъбреците и не се счита за необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се периодически проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Поради наличието на компонента хидрохлоротиазид комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Телмисартан не се отделя от кръвта при хемофилтрация и не се диализира.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане Танидон НСТ трябва да се прилага с повишено внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно. Дози Танидон НСТ 40 mg/12,5 mg от този лекарствен продукт не са налични. За да се постигне 40 mg/12,5 mg доза трябва да се използва алтернативен продукт със същите активни вещества.

Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Танидон НСТ при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Употребата на Танидон НСТ при деца и юноши не е препоръчителна.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките Танидон НСТ са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се поглъщат цели с течност. Танидон НСТ може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствените вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (Танидон НСТ е сулфонамидно производно).



- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни заболявания на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$), анурия.
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия.
- Едновременната употреба на телмисартан/НСТЗ 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

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни блокери по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни антагонисти (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с телмисартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отзвучаване на симптомите.

Чернодробно увреждане

Телмисартан/НСТЗ не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс на телмисартан.

Освен това, телмисартан/НСТЗ трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушения в чернодробната функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за използването на телмисартан/НСТЗ при пациенти с чернодробно увреждане.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са третирани с лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Телмисартан/НСТЗ не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на телмисартан/НСТЗ при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на телмисартан/НСТЗ при пациенти с леко до средно тежко бъбречно увреждане, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушена бъбречна функция може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Телмисартан не се отделя от кръвта при хемофилтрация и не се диализира.

Пациенти с тежък натриев дефицит и/или намален обем на циркулиращата кръв



Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния, особено тежък натриев дефицит и/или намален обем на циркулиращата кръв, трябва да бъдат коригирани преди приложение на Танидон НСТ.

При употреба на НСТЗ са наблюдавани изолирани случаи на хипонатриемия, придружена с неврологични симптоми (гадене, прогресивна дезориентация, апатия).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (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 стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм по принцип няма да реагират на антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това, употребата на телмисартан/НСТЗ не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти, страдащи от аортна или митрална стеноза или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс, поради това, при пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти и терапия с телмисартан, може да настъпи хипогликемия. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано. По време на терапията с тиазиди може да се прояви латентен захарен диабет.

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди. Въпреки това, при доза 12,5 mg, съдържаща се в лекарствения продукт, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърната подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на определени интервали да се провежда периодично проследяване на нивата на електролитите в серума.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, слабост, замаяване, безпокойство, болка в мускулите или мускулни крампи, мускулна слабост.



хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни смущения като гадене или повръщане (вж. точка 4.8).

- **Хипокалиемия**

Въпреки че, при употребата на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, едновременно лечение с телмисартан може да редуцира предизвиканата от диуретиците хипокалиемия. Рискът от развитие на хипокалиемия е по-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти със засилена диуреза, при пациенти, които поемат неадекватно количество електролити през устата и при пациенти, които едновременно се лекуват с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- **Хиперкалиемия**

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан, компонент на лекарствения продукт към ангиотензин II (AT1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с телмисартан/HCTZ, рисковите фактори за развитието ѝ включват бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност и захарен диабет. Калий-съхраняващите диуретици, калиевите добавки или заместителите на солта, съдържащи калий трябва да бъдат внимателно прилагани по време на лечение с телмисартан/HCTZ (вж. точка 4.5).

- **Хипохлоремична алкалоза**

Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- **Хиперкалциемия**

Тиазидите могат да намалят излъчването на калций с урината и да доведат до преходни и леки увеличения на серумния калций при липса на установени нарушения в калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди да се проведе изследване на паратироидните функции трябва да се прекрати приема на тиазиди.

- **Хипомагнезиемия**

Тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

Етнически различия

Както при всички ангиотензин II рецепторни блокери, телмисартан е очевидно по-малко ефективен в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Исхемична болест на сърцето

Както при други антихипертензивни агенти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към HCTZ, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематодес при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително HCTZ.

Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употребата на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Препоръчва се прекратяване на терапията, ако се появи реакция на фоточувствителност в периода на лечение. Ако се счита за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Хороидален излив, късогледство и закритоъгълна глаукома



Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижение на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е, да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременно лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмислят, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

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 HCTZ (вж. точка 4.8).

Фотосенсибилизиращите ефекти на HCTZ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи HCTZ, 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 HCTZ 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 Танидон НСТ и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Помощно вещество

Това лекарство 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

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са редки случаи и с ангиотензин II рецепторни блокери (включително телмисартан/HCTZ). Едновременното прилагане на литий и телмисартан/HCTZ не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които са свързани със загуба на калий и хипокалиемия (напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбонатен пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ).



Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията -телмисартан/НСТЗ, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на НСТЗ върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Йодни контрастни вещества

При дехидратация вследствие на приема на диуретици съществува повишен риск от остра функционална бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йодни контрастни вещества. Необходима е рехидратация преди приложението на йоден продукт.

Лекарствени продукти, които могат да повишат калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (напр. АСЕ инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солеви заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий).

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията -телмисартан/НСТЗ, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий.

Препоръчва се периодично проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ, когато телмисартан/НСТЗ се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (напр. дигиталисови гликозиди, антиаритмични) и следните лекарствени продукти, предизвикващи *torsades de pointes* (включващи някои антиаритмични), като хипокалиемията е предразполагащ фактор за *torsades de pointes*.

- клас Ia антиаритмични (напр. хинидин, хидрохинидин, дизопирамид),
- клас III антиаритмични (напр. амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид),
- някои антипсихотици (напр. тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемеазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол),
- други (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин IV).

Дигиталисови гликозиди

Предизвиканата от тиазиди хипокалиемия или хипомагнезиемия благоприятства възникването на предизвикана от дигиталис аритмия (вж. точка 4.4).

Дигоксин

При едновременна употреба на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49%) и на най-ниската (20%) плазмена концентрация на дигоксин. При започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Други антихипертензивни средства

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

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 средства и инсулин)

Може да се наложи коригиране на дозите на противодиабетните лекарствени продукти (вж. точка 4.4).



Метформин

Метформин трябва да се използва предпазливо поради риск от лактатна ацидоза индуцирана от възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с HCTZ.

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на HCTZ се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните блокери.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефекта на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)

HCTZ може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

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

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като HCTZ може да увеличи серумните нива на пикочната киселина. Може да се наложи повишаване на дозите на пробеницид или сулфинпиразон. Едновременното приемане на тиазиди може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Калциеви соли

Тиазидните диуретици може да повишат серумните нива на калций, което се дължи на понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или калий-съхраняващи лекарствени продукти (например лечение с витамин D), е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и диазоксид

Тиазидите може да повишат хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и диазоксид.

Антихолинергичните лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантадин

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантадин.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)



Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресирация им ефект.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни блокери през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан/HCTZ при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни блокери, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни блокери през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни блокери през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни блокери, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с HCTZ по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. HCTZ преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на HCTZ, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето – плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

HCTZ не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

HCTZ не трябва да се използва при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на телмисартан/HCTZ в периода на кърмене, телмисартан/HCTZ не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения.



установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Хидрохлоротиазид се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко.

Употребата на телмисартан/HCTZ по време на кърмене не се препоръчва. Ако телмисартан/HCTZ се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за ефектите върху фертилитета при хора с комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози или с отделните компоненти.

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисартан и HCTZ върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Танидон HCT може да повлияе върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога при прием на антихипертензивна терапия, като телмисартан/HCTZ могат да се проявят замаяване, синкоп или световъртеж.

Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни задачи, като шофиране или работа с машини, ако получат такива нежелани реакции.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замаяване. Сериозен ангионевротичен оток може да настъпи рядко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$).

Танидон HCT 80 mg/12,5 mg таблетки

Общата честота на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан/HCTZ е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба само на телмисартан в рандомизирани контролирани проучвания, включващи 1 471 пациенти, разпределени на случаен принцип за лечение с телмисартан плюс HCTZ (835) или само с телмисартан (636). Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Танидон HCT 80 mg/25 mg таблетки

Общата честота на нежеланите събития, съобщени при употребата на телмисартан/HCTZ 80 mg/25 mg е сравнима с тази при употреба на телмисартан/HCTZ 80 mg/12,5 mg. Не е установена зависимост между дозата и нежеланите лекарствени реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс HCTZ, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системо-органната класификация. При лечение с телмисартан/HCTZ могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му съставки, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания.



Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Танидон НСТ, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на телмисартан/НСТЗ.

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 в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции (по MedDRA) от плацебо-контролирани проучвания и постмаркетинговия опит



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Телмисартан /HCTZ	Телмисартан ^a	HCTZ
Инфекции и инфестации	Сепсис, включително с летален изход		редки ²	
	Бронхит,	редки		
	Фарингит,	редки		
	Синузит	редки		
	Инфекция на горните дихателни пътища		нечести	
	Инфекция на пикочните пътища		нечести	
	Цистит		нечести	
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			с неизвестна честота ²
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		нечести	
	Еозинофилия		редки	
	Тромбоцитопения		редки	редки
	Тромбоцитопенична пурпура			редки
	Апластична анемия			с неизвестна честота
	Хемолитична анемия			много редки
	Костномозъчна недостатъчност			много редки
	Левкопения			много редки
	Агранулоцитоза			много редки
Нарушения на имунната система	Анафилактични реакции		редки	
	Свърхчувствителност		редки	много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	нечести		много чести
	Хиперурикемия	редки		чести
	Хипонатриемия	редки	редки	чести
	Хиперкалиемия		нечести	
	Хипогликемия (при пациенти с диабет)		редки	
	Хипомагнезиемия			чести
	Хиперкалциемия			редки
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	Понижен апетит			чести
	Хиперлипидемия			много чести



	Хипергликемия			редки
	Недостатъчен контрол на захарния диабет			редки
Психични нарушения	Безпокойство	нечести	редки	
	Депресия	редки	нечести	редки
	Безсъние	редки	нечести	
	Нарушения на съня	редки		редки
Нарушения на нервната система	Замайване	чести		редки
	Синкоп	нечести	нечести	
	Парестезия	нечести		редки
	Сънливост		редки	
	Главоболие			редки
Нарушения на очите	Нарушения на зрението	редки	редки	редки
	Замъглено виждане	редки		
	Остра закритоъгълна глаукома,			с неизвестна честота
	Хороидален излив			с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	нечести	нечести	
Сърдечни нарушения	Тахикардия,	нечести	редки	
	Аритмия	нечести		редки
	Брадикардия		нечести	
Съдови нарушения	Хипотония	нечести	нечести	
	Ортостатична хипотония	нечести	нечести	чести
	Некротизиращ васкулит			много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	нечести	нечести	
	Респираторен дистрес	редки		много редки
	Пневмонит	редки		много редки
	Белодробен оток	редки		много редки
	Кашлица		нечести	
	Интерстициална белодробна болест		много редки ^{1,2}	
	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)			много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария	нечести	нечести	чести
	Сухота в устата	нечести	редки	
	Флатуленция	нечести	нечести	
	Коремна болка	редки	нечести	
	Запек	редки		
	Диспепсия	редки	нечести	
	Повръщане	редки	нечести	
	Гастрит	редки		
	Коремен дискомфорт		редки	



	Гадене			чести
	Панкреатит			много редки
Хепато-билиарни нарушения	Нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение	Редки ²	Редки ²	
	Жълтеница			редки
	Холестаза			редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем (включително с летален изход)	редки	редки	
	Еритем	редки	редки	
	Пруритус	редки	нечести	
	Обрив	редки	нечести	чести
	Хиперхидроза	редки	нечести	
	Уртикария	редки	редки	чести
	Екзема		редки	
	Лекарствен обрив		редки	
	Токсичен кожен обрив		редки	
	Лупус-подобен синдром			много редки
	Реакция на фоточувствителност			редки
	Токсична епидермална некролиза			много редки
	Еритема мултиформе			с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	нечести	нечести	
	Мускулни спазми (крампи в крака)	нечести	нечести	с неизвестна честота
	Миалгия	нечести	нечести	
	Артралгия	редки	редки	
	Болка в крайник (болка в крака)	редки	редки	
	Болки в сухожилията (тендинит-подобни симптоми)		редки	
	Системен лупус еритематодес	редки ¹		много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане		нечести	с неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност		нечести	нечести
	Глюкозурия			редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гръдния кош	нечести	нечести	
	Грипоподобно заболяване	редки	редки	



	Болка	редки		
	Астения (слабост)		нечести	с неизвестна честота
	Пирексия			с неизвестна честота
Изследвания	Повишена пикочна киселина в кръвта	нечести	редки	
	Повишен креатинин в кръвта	редки	нечести	
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	редки	редки	
	Повишени чернодробни ензими	редки	редки	
	Понижен хемоглобин		редки	

¹: на база на постмаркетинговия опит

²: За допълнителна информация вижте подточките по-долу.

^a Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква. Общата честота на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4%) е сравнима с плацебо (43,9%) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-горе нежелани реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години, или повече години с повишен риск от сърдечносъдови инциденти.

Описание на избрани нежелани реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от постмаркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

Сепсис

В проучването PROFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от постмаркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена 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 HCTZml и HMPK (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Интестинален ангиоедем

Съобщени са случаи на интестинален ангиоедем след употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (вж. точка 4.4).

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Не е установено до каква степен HCTZ се отделя при хемодиализа.

Симптоми

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повръщане, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с HCTZ се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение

Телмисартан не се отделя при хемофилтрация и не се диализира. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овластяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

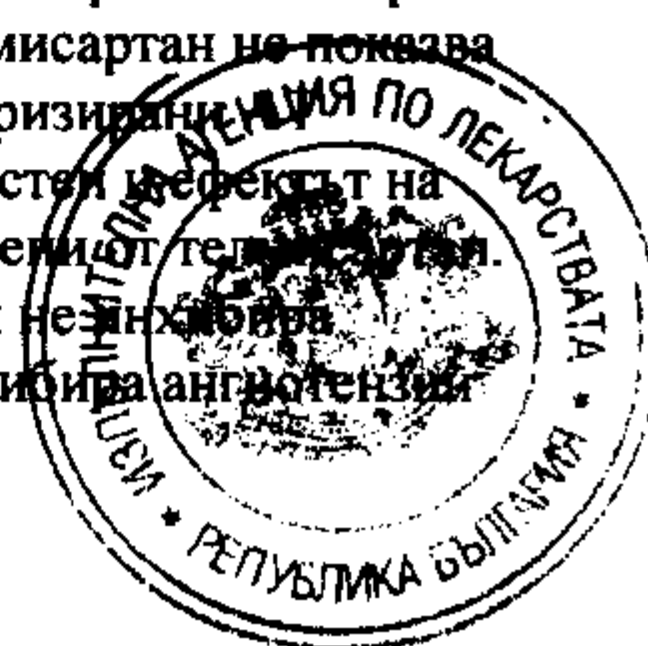
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и диуретици, АТС код: C09DA07

Танидон НСТ е комбинация от ангиотензин II рецепторен блокер телмисартан и тиазиден диуретик хидрохлоротиазид. При комбинирането им тези съставки имат адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. Танидон НСТ, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер, подтип 1 (AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин



конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции. Дозата от 80 mg телмисартан, приложена при здрави доброволци, почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

HCTZ е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, засега не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция, като директно повишават секрецията на натрий и хлорид в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на HCTZ намалява плазмения обем, увеличава активността на плазмения ренин, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че едновременното приложение на телмисартан чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон води до неутрализиране загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на HCTZ началото на диурезата е след 2-ия час, като върховият ефект се наблюдава след около 4 часа, докато действието продължава приблизително 6-12 часа.

Фармакодинамични ефекти

Лечение на есенциална хипертония

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата, антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 mg и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

Танидон HCT 80 mg/25 mg таблетки

В двойно-сляпо контролирано клинично изпитване (n=687 пациенти, оценени за ефикасност) при пациенти, които не се повлияват от лечението с комбинацията 80 mg/12,5 mg е наблюдавано постепенно увеличаване на ефекта на понижаване на кръвното налягане с 2,7/1,6 mm Hg (СКН/ДКН) при комбинацията 80 mg/25 mg спрямо продължително лечение с комбинацията 80 mg/12,5 mg (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво). В последващо клинично изпитване с комбинацията 80 mg/25 mg се наблюдава допълнително понижаване на кръвното налягане (изразяващо се в общо понижаване с 11,5/9,9 mm Hg (СКН/ДКН).

В обобщен анализ от две сходни 8-седмични двойно-слепи плацебо контролирани клинични изпитвания спрямо 160 mg/25 mg валсартан/хидрохлоротиазид (n=2 121 пациенти, оценени за ефикасност) е наблюдаван значимо по-голям ефект на понижаване на кръвното налягане с 2,2/1,2 mm Hg (СКН/ДКН) (разлика в средните промени, коригирани спрямо изходното ниво) в полза на комбинацията 80 mg/25 mg телмисартан/хидрохлоротиазид.

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се повишава до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за rebound (отскок) ефект.



Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнява ефектите от приложението на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху резултатите по отношение на сърдечно-съдовата система, при 25 620 пациенти на възраст ≥ 55 години, с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, увреждане на периферни артерии или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на прицелните органи (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от настъпване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542); рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинация от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8 502), последвано от проследяване със средна продължителност от 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл по отношение намаляване на първичната съставна 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 при телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10; p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при марж от 1,13). Процентът на случаите на смърт по всяка причина е съответно 11,6% и 11,8% при пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна цел от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първична крайна цел в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), което изследва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

В проучването TRANSCEND са рандомизирани пациенти с непоносимост към ACE-I инхибитори, но иначе със сходни критерии за включване както в проучването ONTARGET в група, приемаща телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата продукта се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната съставна 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 % CI 0,81 – 1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% CI 0,76–1,00; p=0,048)]. Няма данни за полза по отношение на намаляване на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% доверителен интервал 0,85–1,24).

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

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не дава допълнителна полза спрямо самостоятелната терапия с рамиприл или телмисартан. Сърдечно-съдовата смъртност по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинираното лечение. Освен това, има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в рамото с пациенти на комбинирано лечение.



тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В проучването "Профилактичен режим за ефективно предпазване от повторен мозъчен инсулт" "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) при пациенти на 50 години или по-възрастни, които наскоро са получили мозъчен инсулт се забелязва повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [RR 1,43 (95% доверителен интервал 1,00-2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33%) спрямо пациентите на плацебо (0,16%) [RR 2,07 (95% доверителен интервал 1,14-3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

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 виж по-горе под заглавието "Профилактика на сърдечно-съдови инциденти".

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 следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

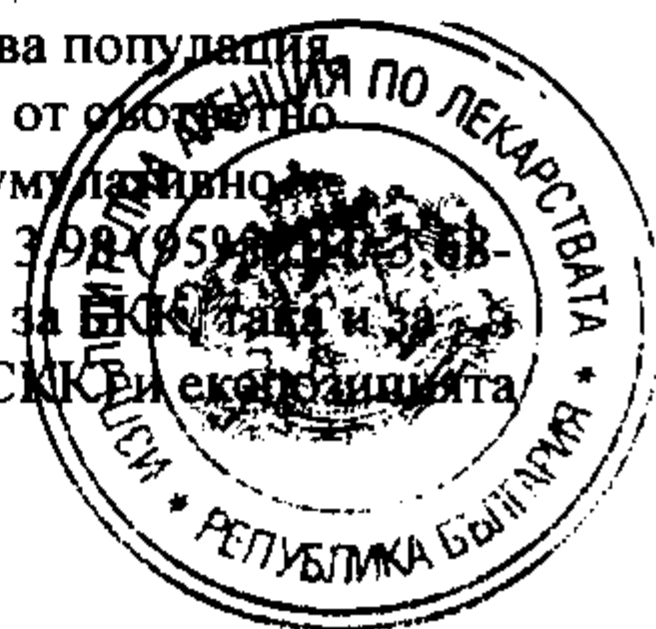
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен 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. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите 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.

Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с HCTZ намалява риска от сърдечно-съдова заболеваемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинация на телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечно-съдовата заболеваемост не са известни.

Немеланомен рак на кожата

Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между HCTZ 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 HCTZ (кумулятивно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 1,43-10,84) 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 HCTZ: 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 (~25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на HCTZ и телмисартан при здрави индивиди не променя фармакокинетиката на която и да е от съставките.

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5-1,5 h след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редукцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg таблетка и около 19% след 160 mg доза. 3 часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редукция в AUC да предизвика редукция в терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на HCTZ се постигат в рамките на приблизително 1,0-3,0 часа след перорален прием на фиксираната дозова комбинация. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на HCTZ, е около 60%.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5%), главно с албумин и алфа I-кисел глюкопротеин. Средният привиден обем на разпределение на телмисартан е около 500 литра, което показва допълнително тъканно свързване.

Хидрохлоротиазид се свързва в 64% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкорунид. Глюкорунидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод ^{14}C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (>97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е $>1\,500$ ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е >20 часа.

Хидрохлоротиазид се екскретира изцяло непроменен с урината. Около 60% от пероралната доза се елиминира непроменена до 48 часа. Бъбречният клирънс е около 250-300 ml/min. Терминалният елиминационен полуживот на хидрохлоротиазид е 10-15 часа.



Линейност/нелинейност

Телмисартан: Фармакокинетиката на телмисартан при перорално приложение е нелинейна при дози от 20-160 mg с по-голямо от пропорционалното повишение на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) при по-високите дози. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Фармакокинетиката на хидрохлоротиазид е линейна.

Фармакокинетика при специфични популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациенти в старческа възраст и по-млади пациенти.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обичайно са 2-3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значимо увеличен отговор на кръвното налягане или честотата на ортостатична хипотония. Не се налага коригиране на дозата. При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на HCTZ, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа, се наблюдават по-ниски плазмени концентрации. При пациенти с бъбречна недостатъчност телмисартан се свързва в голяма степен с плазмения протеин и не може да бъде отделен при диализа. При пациенти с бъбречно увреждане елиминационният полуживот не е променен. При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на HCTZ е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживотът на елиминиране на HCTZ се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. При пациенти с чернодробно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Танидон HCT 80 mg/12,5 mg таблетки

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и HCTZ при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Танидон HCT 80 mg/25 mg таблетки

Не са проведени допълнителни проучвания с комбинация с фиксирани дози 80 mg/25 mg. При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и HCTZ при нормотензивни плъхове и кучета, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични промени нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и блокери на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на



стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

Не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

Няма ясни данни за тератогенен ефект, въпреки това при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност на телмисартан при изпитвания *in vitro* и карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с HCTZ дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели.

За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/HCTZ вж. точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Магнезиев стеарат (E 470b)

Калиев хидроксид

Меглумин

Повидон

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Микрокристална целулоза

Манитол (E 421)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

За блистери от Al//Al:

3 години.

За блистери от Al//PVDC/PVC и HDPE таблетен контейнер:

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

За блистери от Al//Al и HDPE таблетен контейнер:

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

За блистери от Al//PVDC/PVC:

Да не се съхранява над 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в OPA/Al/PVC//Al блистер или в прозрачен, съответен PVC/PVdC//Al блистер, или в бял, кръгъл HDPE таблетен контейнер с HDPE бутон, съдържащ силициев диоксид, затворен с бяла, отваряема, LDPE капачка със защитен механизъм.

Блистер: 28, 30 и 90 таблетки.



Таблетен контейнер: 30 и 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

80 mg/12,5 mg: 20130339
80 mg/25 mg: 20130340

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

Дата на първо разрешаване: 15.10.2013
Дата на последно подновяване: 09.08.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08.05.2025

