КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толутрис 40 mg/5 mg/12,5 mg таблетки
Толутрис 80 mg/5 mg/12,5 mg таблетки
Толутрис 80 mg/10 mg/12,5 mg таблетки
Толутрис 80 mg/10 mg/25 mg таблетки

Tolutris 40 mg/5 mg/12.5 mg tablets
Tolutris 80 mg/5 mg/12.5 mg tablets
Tolutris 80 mg/10 mg/12.5 mg tablets
Tolutris 80 mg/10 mg/25 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20270072/71/72/73
Разрешение № BG/MA/MP - 72375-8/ 06-07-2026
Одобрение № ...../.....

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Толутрис 40 mg/5 mg/12,5 mg таблетки:
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан *(telmisartan)*, 5 mg амплодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
Толутрис 80 mg/5 mg/12,5 mg таблетки:
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан *(telmisartan)*, 5 mg амплодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
Толутрис 80 mg/10 mg/12,5 mg таблетки:
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан *(telmisartan)*, 10 mg амплодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
Толутрис 80 mg/10 mg/25 mg таблетки:
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан *(telmisartan)*, 10 mg амплодипин *(amlodipine)* (като амлодипинов безилат *(amlodipine besilate)*) и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка от 40 mg/5 mg/12,5 mg съдържа 54,3 mg лактоза.
Всяка таблетка от 80 mg/5 mg/12,5 mg съдържа 108,7 mg лактоза.
Всяка таблетка от 80 mg/10 mg/12,5 mg съдържа 108,7 mg лактоза.
Всяка таблетка от 80 mg/10 mg/25 mg съдържа 108,7 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Толутрис 40 mg/5 mg/12,5 mg таблетки:
Кръгли, двойноизпъкнали, двуслойни таблетки. Единият слой на таблетката е бял или почти бял, с обозначение L1. Другият слой на таблетката е кафяво-жълт, мозаечен.
Размери на таблетката: диаметър приблизително 10 mm

Толутрис 80 mg/5 mg/12,5 mg таблетки:
Овални, двойноизпъкнали, двуслойни таблетки. Единият слой на таблетката е бял или почти бял, с обозначение L2. Другият слой на таблетката е розов, мозаечен.
Размери на таблетката: приблизително 18 mm x 9 mm

Толутрис 80 mg/10 mg/12,5 mg таблетки:
Овални, двойноизпъкнали, двуслойни таблетки. Единият слой на таблетката е бял или почти бял, с обозначение L3. Другият слой на таблетката е оранжев, мозаечен.
Размери на таблетката: приблизително 18 mm x 9 mm

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Толутрис 80 mg/10 mg/25 mg таблетки:
Овални, двойноизпъкнали, двуслойни таблетки. Единият слой на таблетката е бял или почти бял, с обозначение L4. Другият слой на таблетката е кафяво-жълт, мозаечен.
Размери на таблетката: приблизително 18 mm x 9 mm

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Толутрис е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, адекватно контролирани с телмисартан/хидрохлоротиазид, приемани като двукомпонентна терапия и амлодипин като еднокомпонентна терапия, прилагани едновременно в същите дози както в комбинацията, но като отделни таблетки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната дневна доза е една таблетка от съответната дозова форма.
Този лекарствен продукт не е подходящ за начална терапия.

Преди преминаването към Толутрис, пациентите трябва да бъдат контролирани с постоянни дози от всички три антихипертензивни монокомпоненти, приемани по същото време. Дозата трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на преминаване към комбинацията.

Ако е необходима промяна на дозата, тя трябва да стане чрез индивидуално титриране на отделните монокомпоненти на комбинация.

Специални популации

Бъбречно увреждане
Толутрис е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.3). Опитът с телмисартан/хидрохлоротиазид при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане е ограничен, но не предполага нежелани ефекти върху бъбреците и не се счита за необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се периодично мониториране на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречно увреждане, затова се препоръчва стандартна доза. Телмисартан и амлодипин не се диализират.

Чернодробно увреждане
Толутрис е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава 40/5/12,5 mg веднъж дневно.
Тиазидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4).
Повишаването на дозата на амлодипин трябва да се извършва с повишено внимание.
Фармакокинетиката на амлодипин не е проучена при тежко чернодробно увреждане.

Старческа възраст
Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на Толутрис при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Начин на приложение

Толутрис таблетки са предназначени за перорално приложение и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други сулфонамидни производни (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни нарушения на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min, анурия).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).

Едновременната употреба на Толутрис с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 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 се диагностицира 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).

Чернодробно увреждане

Толутрис не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (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, Толутрис трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушена чернодробна 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 Толутрис при пациенти с чернодробно нарушение.

Полуживотът на амлодипин е удължен и AUC стойности са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция. Повишаването на дозата на амлодипин трябва да се извършва с повишено внимание.

Интестинален ангиоедем

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

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

Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек
Толутрис не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Толутрис при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на Толутрис при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици. Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са обвързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира.

Пациенти с хиповолемия и/или натриев дефицит

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 намален обем на циркулиращата кръв и/или натриев дефицит, трябва да бъдат коригирани преди приложение на Толутрис. При употреба на хидрохлоротиазид (ХХТЗ) 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 тежко бъбречно увреждане). 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 пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция са в зависимост най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостеронната система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия, или рядко с 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 Толутрис не се препоръчва.

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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. Обаче, при доза от 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в Толутрис, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или клинично манифестирана 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). Предупредителните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, сънливост, замайване, 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, едновременното 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 адренокортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- Хиперкалиемия

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (компонент на Толутрис) към ангиотензин II (АТ1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с Толутрис, 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 Толутрис (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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Етнически различия
Както е наблюдавано при другите ангиотензин II рецепторни блокери, телмисартан е по-малко ефективен за понижаване на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-често отчетеното ниско ниво на ренин в популацията на хипертоници от черната раса.

Исхемична болест на сърцето
Както при други антихипертензивни агенти, прекомерното понижение на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Общи
При пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към хидрохлоротиазид, но са по-вероятни при пациенти с такава анамнеза. Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематозус при пациенти, лекувани с тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.
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, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома
Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия 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 перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарствения продукт, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

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) (вж. точка 4.8). 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

белодробната функция и хипотония. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спрян приемът на Толутрис и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

Пациенти със сърдечна недостатъчност
Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се лекуват внимателно. По време на едно продължително, плацебо контролирано клинично изпитване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA степен III и IV), се съобщава за по-висока честота на белодробен оток в групата, лекувана с амлодипин, в сравнение с групата с плацебо. Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да увеличат риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смърт.

Лактоза и натрий
Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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

Свързани с телмисартан и хидрохлоротиазид

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 Толутрис). Едновременното прилагане на литий и Толутрис 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 водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ).
Ако тези вещества трябва да се приемат едновременно с комбинацията телмисартан – хидрохлоротиазид, се препоръчва проследяване на калиевите нива в плазмата. Тези лекарствени продукти може да потенцират ефектите на хидрохлоротиазид върху серумния калий (вж. точка 4.4).

Йодирани контрастни продукти
При дехидратация вследствие на приема на диуретици съществува повишен риск от остра функционална бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йодирани контрастни продукти. Необходима е рехидратация преди приложение на йодиран продукт.

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например 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 – хидрохлоротиазид, 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).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий
Препоръчва се периодично проследяване на нивата на серумния калий и ЕКГ когато Толутрис се прилага едновременно с лекарствени продукти, които се повлияват от промени в серумния калий (например 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 (например хинидин, хидрохинидин, дизопирамид)
- клас III антиаритмични (например амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид)
- някои антипсихотици (например тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол)
- други: (например 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
Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин се наблюдава повишаване на медианата на пиковата плазмена концентрация на дигоксин (49 %) и най-ниската плазмена концентрация (20 %) на дигоксин. Когато се започва, коригира се дозата или се прекратява телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Други антихипертензивни лекарствени продукти
Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на системата ренин - ангиотензин алдостерон (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 тежко бъбречно увреждане), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

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

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

Колестирамин и колестиполови смоли
При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)
НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ-2-инхибитори, и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици и ангиотензин II рецепторните блокери.
При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни блокери и лекарствени средства, които инхибират цикло-оксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Затова,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

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

Пресорни амини (например норадреналин)
Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин)
Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти използвани за лечение на подагра (например пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол)
Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид 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 намалената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или лекарствени продукти, задържащи калции в организма (например терапия 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 диазоксида.

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

Амантидин
Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантидин.

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)
Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресиращия 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.

Свързани с амлодипин

Ефекти на другите лекарствени продукти върху амлодипин

Инхибитори на CYP3A4: Едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значително

увеличение на експозицията на амлодипин, имащо за резултат повишен риск от хипотония. Клиничните прояви на тези фармакокинетични промени могат да бъдат по-изразени при пациенти в старческа възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата.

Индуктори на CYP3A4: При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)).

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да доведе до засилване на ефекта за понижаване на кръвното налягане.

Дантролен (инфузия): При животни са наблюдавани смъртоносно камерно мъждене и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия при приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от развитие на хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение на калциеви антагонисти, като амлодипин при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и при предприемане на мерки срещу злокачествената хипертермия.

<u>Ефекти на амлодипин върху другите лекарствени продукти</u>

Понижаващият кръвното налягане ефект на амлодипин се кумулира към понижаващия кръвното налягане ефект на другите лекарствени продукти с антихипиртензивни свойства.

Такролимус: Съществува риск от повишаване на кръвните нива на такролимус, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус, изисква контрол на кръвните нива на такролимус и корекция на дозата на такролимус, когато е необходимо.

Кларитромицин: Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, когато амлодипин се прилага едновременното с кларитромицин.

Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори: mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

Циклоспорин: Няма проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с 0% до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли за мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

Симвастатин: Едновременното приложение на многократни дози 10 mg на амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията към симвастатин в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин при пациенти с амлодипин трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

По време на клиничните изпитвания за оценка на взаимодействията амлодипин не е повлиял фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Толутрис е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).
Толутрис не се препоръчва по време на първия триместър на бременността и употреба по време на бременност се допуска само когато няма по-безопасна алтернатива и когато самото заболяване носи по-голям риск за майката и плода (вж. точка 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан и хидрохлоротиазид при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Тъй като 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, чийто 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 хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната перфузия, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения.

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

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

Безопасността на амлодипин по време на бременността при човека не е установена. При изследванията върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

Кърмене
Употребата на Толутрис не се препоръчва по време на кърмене. Предпочитат се алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Няма налична информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене.

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

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на телмисатран и хидрохлоротиазид върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

Обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите са били докладвани при някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване при плъхове, са докладвани неблагоприятни ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Толутрис може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога при прием на Толутрис могат да се появят замаяност, синкоп или вертиго. Ако пациентите, приемащи Толутрис страдат от замайване, главоболие, умора или гадене способността за реагиране може да бъде нарушена.

Пациентите трябва да избягват извършването на потенциално опасни задачи, като шофиране или работа с машини, при поява на такива нежелани събития.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението са сънливост, виене на свят, главоболие, сърцебиене, зачервяване, болки в корема, гадене, подуване на глезените, оток и умора. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000).

Списък на нежеланите лекарствени реакции под формата на таблица

Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяка група, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас по MedDRA	**Нежелани реакции**	**Честота**			
		Телми-сартан + ХХТЗ	**Телми-сартан[a]**	**ХХТЗ**	**Амлодипин**
Инфекции и инфестации	Сепсис, включително с фатален изход		редки[2]		
	Бронхит	редки			

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	Фарингит	**редки**			
	Синуит	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 сквамознокле-тъчен карцином)			с неизвестна честота[2]	
Нарушения на кръвоносната и лимфната система	Анемия		нечести		
	Еозинофилия		редки		
	Тромбоцитопения		редки	редки	много редки
	Тромбоцито-пенична пурпура			редки	
	Апластична анемия			с неизвестна честота	
	Хемолитична анемия			много редки	
	Костномозъчна недостатъчност			много редки	
	Левкопения			много редки	много редки
	Агранулоцитоза			много редки	
Нарушения на имунната система	Анафилак-тична реакция		редки		
	Свръхчувст-вителност		редки	много редки	
	Алергични реакции				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	
	Хипо-хлоремична алкалоза			много редки	
	Понижен апетит			чести	
	Хиперлипидемия			много чести	
	Хипергликемия			редки	много редки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	Недостатъчен контрол на захарния диабет			редки	
Психични нарушения	Безпокойство	нечести	редки		нечести
	Депресия	редки	нечести	редки	нечести
	Безсъние	редки	нечести		нечести
	Нарушения на съня	редки		редки	
	Обърканост				редки
Нарушения на нервната система	Замаяност	чести	нечести	редки	чести
	Синкоп	нечести	нечести		нечести
	Парестезия	нечести		редки	нечести
	Сънливост		редки		чести
	Главоболие			редки	чести
	Тремор, промяна във вкуса, хипоестезия				нечести
	Хипертония, периферна невропатия				много редки
	Екстрапирамидни нарушения				с неизвестна честота
Нару-шения на очите	Увреждане на зрението	редки	редки	редки	чести
	Замъглено виждане	редки			
	Остра закритоъгълна глаукома			с неизвестна честота	
	Хороидален излив			с неизвестна честота	
Нару-шения на ухото и лаби-ринта	Вертиго	нечести	нечести		
	Шум в ушите				нечести
Сърде-чни нару-шения	Тахикардия	нечести	редки		нечести
	Аритмии	нечести		редки	нечести
	Брадикардия		нечести		нечести
	Сърцебиене				чести
	Предсърдно мъждене				нечести
	Инфаркт на миокарда				много редки
Съдови нару-шения	Хипотония	нечести	нечести		нечести
	Ортостатична хипотония	нечести	нечести	чести	
	Некротизиращ васкулит			много редки	
	Зачервяване				чести
	Васкулит				много редки
Респиратор-ни, гръдни и медиасти-нални	Диспнея	нечести	нечести		чести
	Респираторен дистрес	редки		много редки	
	Пневмонит	редки		много редки	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

нарушения	Белодробен оток	редки		много редки	
	Кашлица		нечести		нечести
	Интерстициална белодробна болест		много редки[1,2]		
	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)			много редки	
	Ринит				нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	нечести	нечести	чести	чести
	Сухота в устата	нечести	редки		нечести
	Флатуленция	нечести	нечести		
	Коремна болка	редки	нечести		чести
	Запек	редки		редки	чести
	Диспепсия	редки	нечести		чести
	Повръщане	редки	нечести	чести	нечести
	Гастрит	редки			много редки
	Стомашен дискомфорт		редки	редки	
	Гадене			чести	чести
	Панкреатит			много редки	много редки
	Промени в мотилитета на червата				чести
	Хиперплазия на венците				много редки
Хепато-билиарни нарушения	Абнормна чернодробна функция/черно-дробно нарушение	редки[2]	редки[2]		
	Жълтеница			редки	много редки
	Холестаза			редки	
	Хепатит				много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем	редки	редки		много редки
	Еритема	редки	редки		
	Пруритус	редки	нечести		нечести
	Обрив	редки	нечести	чести	нечести
	Хиперхидроза	редки	нечести		нечести
	Уртикария	редки	редки	чести	нечести
	Екзема		редки		
	Лекарствен обрив		редки		
	Токсичен кожен обрив		редки		
	Лупус-подобен синдром			много редки	
	Реакции на фоточувствителност			редки	много редки
	Токсична епидермална некролиза			много редки	с неизвестна честота
	Еритема			с неизвестна	много редки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	мултиформе			честота	
	Алопеция, пурпура, обезцветяване на кожата, екзантема				нечести
	Синдром на Stevens-Johnson, оток на Квинке				много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Болки в гърба	нечести	нечести		нечести
	Мускулни спазми (крампи в крака)	нечести	нечести	с неизвестна честота	чести
	Миалгия	нечести	нечести		нечести
	Артралгия	редки	редки		нечести
	Болка в крайник (болка в крака)	редки	редки		
	Болки в сухожилията (тендинит-подобни симптоми)		редки		
	Системен лупус еритематодес	редки [1]		много редки	
	Подуване на глезените				чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане		нечести	с неизвестна честота	
	Остра бъбречна недостатъчност		нечести	нечести	
	Глюкозурия			редки	
	Нарушения в уринирането, никтурия, повишена честота на уриниране				нечести
Нарушения на възпроизво-дителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		чести	нечести
	Гинекомастия				нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка	нечести	нечести		нечести
	Грипоподобно заболяване	редки	редки		
	Болка	редки			нечести
	Астения (слабост)		нечести	с неизвестна честота	чести
	Пирексия			с неизвестна честота	
	Оток				много чести
	Умора				чести
	Неразположение				нечести
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		много редки[3]
	Понижен хемоглобин		редки		
	Увеличаване на теглото, намаляване на теглото				нечести

[1] На база на постмаркетинговия опит
[2] За допълнителна информация вижте подточките по-долу
[3] Най-вече в съответствие с холестаза
[a] Нежеланите реакции възникват с подобна честота при пациентите на плацебо, и пациентите, лекувани с телмисартан. Общата честота на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4%), обикновено е сравнима с тази при плацебо (43,9%) при плацебо-контролирани изпитвания. Изброените по-горе нежелани реакции са натрупани от всички клинични изпитвания при пациенти, лекувани с телмисартан при хипертония, или при пациенти на 50 или повече години с повишен риск от сърдечносъдови събития.

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение
Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит са настъпили при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход има по-голяма вероятност за развитие на тази нежелана лекарствена реакция.

Сепсис
В проучването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или свързана с до момента неизвестен механизъм (вж. също точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест
Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от пост-маркетинговия опит във времева връзка с прием на телмисартан. Въпреки това, причинно-следствена връзка 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).

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.: +359 2 890 3417

уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Опитът с умишлено предозиране на амлодипин при хора е ограничен.

Симптоми
Най-явните проявления на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повръщане, повишаване на нивата на серумния креатинин, тежко бъбречно увреждане. Предозирането с хидрохлоротиазид 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. Наличната информация преполага, че значително предозирането с амлодипин може да има като резултат твърде значима периферна вазодилатация, както и рефлексна тахикардия. Съобщава се и за изявена и вероятно продължителна системна хипотензия, която да премине в шок, включително шок, завършващ със смърт. Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение
Телмисартан и амлодипин не се отделят при хемодиализа. Не е установено до каква степен хидрохлоротиазид се отделя при хемодиализа.
Терапевтичните мерки зависят от времето на приемане, както и вида и тежестта на симптомите. Сърдечната и дихателната функция на пациента трябва да бъдат внимателно наблюдавани, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането до 2 часа след приложението на амлодипин. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинина и трябва да се обърне внимание на обема на циркулиращата течност и отделянето на урина. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат солеви и обемни заместители. Прилагането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане, ако няма противопоказание за употребата му. Интравенозното приложение на калциев глюконат може да бъде полезно за обръщане на ефектите на блокиране на калциевите канали.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Активни вещества, действащи на ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), други комбинации; АТС код: C09DX08.

Толутрис е комбинация от ангиотензин II рецепторен блокер - телмисартан, инхибитор на инфлукса на калциевите йони - амлодипин, и тиазиден диуретик - хидрохлоротиазид.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер (тип АТ1). 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 AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Плазмените нива на алдостерон се понижават 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-медиираните нежелани събития.

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциевите йони от групата на дихидропиридините (блокер на бавните канали или антагонист на калциевия йон) който потиска трансмембранното навлизане на калциеви йони в клетките на сърдечната и съдовата гладка мускулатура. Механизмът на антихипертензивно действие се дължи на директния релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, увеличава секрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калиий в серума. Вероятно чрез блокирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, едновременното приложение на телмисартан води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, която се дължи на тези диуретици.

<u>Фармакодинамични ефекти</u>

При здрави доброволци дозата от 80 mg телмисартан 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.
След първата доза телмисартан се наблюдва постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане се постига в общия случай за 4 до 8 седмици след започването на лечението, и се поддържа при продължителна терапия. Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приемане и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непсредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след приема на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).
При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да засяга честотата на сърцебиене. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на веществата от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е установено при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид, и лизиноприл).
При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен 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.

При пациенти с хипертония, дозирането с амлодипин веднъж дневно осигурява клинично значимо намаление на артериалното налягане (в легнало и изправено положение) в продължение на 24 часа. Поради бавното начало на действие острата хипотония не се среща.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

при приложение на амлодипин. Амлодипин не води до никакви метаболитни нежелани реакции или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2 часа, като пик на ефекта се наблюдава след около 4 часа, докато действието продължава приблизително 6-12 часа.

Клинична ефикасност и безопасност на тройната комбинация

В изпитване (N=393), оценяващо ефективността и безопасността на телмисартан 80 mg/амлодипин 5 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg (ТАХ 80/5/12,5 mg) при лечение на хипертония, неконтролирана от телмисартан 80 mg/амлодипин 5 mg (ТА 80/5 mg), пациентите с персистиращо повишено кръвно налягане са преминали през 8-седмичен двойно-сляп период. Тези, които след 6-седмичен период на въвеждане не достигат терапевтичната цел, са били разпределени на случаен принцип или на терапия с ТАХ 80/5/12,5 mg, или на терапия с ТА 80/5 mg. След 8 седмици лечение групата на терапия с тройна комбинация показа значително по-голямо коригирано средно понижение на диастолно кръвно налягане (ДКН) и систолно кръвно налягане (СКН) в покой в сравнение с групата на терапия с двойна комбинация, с разлика от -3,9 mmHg (95% CI: -5,3 до -2,4; P<0,0001) и -5,3 mmHg (95 CI: -7,6 до -3,1; P<0,0001), съответно.

В друго изпитване (N=132) целта е да се сравнят понижаващите кръвното налягане ефекти на ТАХ 80/5/12,5 с телмисартан 80 mg/хидрохлоротиазид 12,5 mg (ТХ 80/12,5 mg) при пациенти с неадекватен контрол на есенциална хипертония. Пациентите са разпределени на случаен принцип да получат двойно-сляпо лечение или с ТАХ, или с ТХ в продължение на 8 седмици след 6-седмичен период на въвеждане на ТХ 80/12,5 mg. След 8 седмици лечение групата на терапия с тройна комбинация показа значително по-голямо коригирано средно понижение на ДКН и СКН в покой в сравнение с групата на терапия с двойна комбинация, с разлика от -6,2 mmHg (95% CI: -8,6 до -3, 8; P<0,0001) и -8,6 mmHg (95 CI: -13,0 до -4,1; P=0,0002), съответно.

В 8-седмично изпитване (N=310) пациентите с хипертония са преминали през 4-седмичен въвеждащ период на лечение с ТА 40/5 mg. След това пациентите с неконтролирана хипертония след 4-седмично лечение с ТА 40/5 mg са били разпределени на случаен принцип да получават ТАХ 40/5/12,5 mg или ТА 40/5 mg за 2 седмици. След това пациентите са подложени на 6-седмичен период на лечение с по-висока доза ТАХ 80/10/12,5 mg и ТА 80/10 mg. Групата на терапия с ТАХ демонстрира значително по-голямо понижение на средното СКН в покой в сравнение с групата на терапия с ТА (-18,7 [1,1] спрямо -12,2 [1,1] mmHg, P<0,001). Сходни резултати са наблюдавани за промени в средното ДКН в покой (9,3 [0,6] спрямо -7,0 [0,6] mmHg; P=0,013).

Клинична ефикасност и безопасност на двойните комбинации

В двойно-сляпо контролирано клинично изпитване (n=687 пациенти, оценени за ефикасност) при пациенти, които не се повлияват от лечението с комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

полза на комбинацията 80 mg/25 mg телмисартан/хидрохлоротиазид.

Сърдечносъдова превенция
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 сърдечносъдовата 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 сърдечносъдови 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 сърдечносъдова 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 сърдечносъдова 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 (сърдечносъдова 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 сърдечносъдова 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 сърдечносъдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% CI 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. Сърдечносъдовата смъртност и смъртността 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. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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 сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи.

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 сърдечносъдовите 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 сърдечносъдови 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, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата 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 хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечносъдова заболеваемост и смъртност.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид върху смъртността и сърдечносъдовата заболеваемост не са известни.

<u>Изпитване на лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT)</u>
Рандомизирано двойносляпо проучване за заболеваемост и смъртност ALLHAT (Антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп) (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) е проведено с цел сравняване на новите терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антатгонист) или лизиноприл 10-40 mg/ден (ACE инхибитор) с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/ден като лечение от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години и повече са били рандомизирани и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

проследени за средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включително предшестващ миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включване в проучването) или доказано друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (над 51,5%), захарен диабет тип 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl или <0,906 mmol/l (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана чрез електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), настоящи пушачи (21,9%).
Първичната крайна точка е била съставен показател от фатален коронарен инцидент или нефатален миокарден инфаркт. Не са наблюдавани значими различия по отношение на първичната крайна точка между терапията с амлодипин и терапията с хлорталидон: коефициент на риск 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. При вторичните крайни точки, честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечносъдова крайна точка) е била значително по-висока в групата на амлодипин, отколкото в групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] P <0,001). Въпреки това, не се наблюдават значими различия по отношение на общата смъртност между групата на терапия с амлодипин и тази на терапия с хлорталидон RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

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 случаи на БКК и 8 629 случаи на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно ≥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 случаи 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).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на амлодипин, хидрохлоротиазид и телмисартан при здрави доброволци 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 часа 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 площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три 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.
Амлодипин: След перорално приложение на терапевтична доза амлодипин, максимална плазмена концентрация се достига за 6-12 часа. Абсолютната бионаличност е между 64% и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.
Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1 – 3 часа след перорален прием на Толутрис. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на хидрохлоротиазид, е около 60%.

Разпределение
Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99,5 %), главно с албумин и алфа 1-кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 литра, което показва допълнително свързване с тъканите.
Амлодипин: Обемът на разпределение е приблизително 21 L/kg. *In vitro* проучвания показват,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

че приблизително 97,5% от циркулиращото лекарство се свързва с плазмените протеини. Хидрохлоротиазид се свързва в 64% с плазмените протеини и привидният му обем на разпределение е 0,83±0,3.

Биотрансформация
Телмисартан се метаболизира чрез конюгация като образува фармакологично неактивен ацилглюкуронид. Глюкуронидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при човека. След еднократна доза белязан с радиоактивен въглерод ^{14}C телмисартан глюкуронидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата.
Цитохром P450 изоензимите нямат участие в метаболизма на телмисартан.
Амлодипин: Терминаленият елиминационен плазмен полуживот е приблизително 35 до 50 часа, при еднократна дневна доза.
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 елиминационен полуживот е повече от 20 часа.
Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.
Хидрохлоротиазид се екскретира почти 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 е 10–15 часа.

Линейност/нелинейност
Телмисартан: фармакокинетиката на перорално приложения телмисартан с дози от 20 – 160 mg е нелинейна, като се наблюдава по-голямо от пропорционалното повишение на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) при повишаване на дозите. Телмисартан не кумулира значимо в плазмата при повторно приложение.

Амлодипин и хидрохлоротиазид показват линейна фармакокинетика.

Фармакокинетика при специални популации
Старческа възраст
Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациенти в старческа възраст и по-младите пациенти.

Времето за достигане на пиковите плазмени концентрации амлодипин е подобно при индивиди в старческа възраст и млади индивиди. При пациентите в старческа възраст, клирънсът на амлодипин намалява, което има за резултат увеличаване на AUC и елиминационния полуживот. Увеличението на AUC и елиминационния полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакването за съответната възрастова група.

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 прецизиране на дозата.

При жени има тенденция към по-високи плазмени нива на хидрохлоротиазид, отколкото при мъже. Това обаче няма клинична значимост.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 отстранен чрез диализа. При пациенти с бъбречно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

При пациенти с нарушени бъбречна функция скоростта на елиминиране на хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационния 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.

Има много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Педиатрична популация
Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), приемащи амлодипин в доза между 1,25 и 20 mg, веднъж или два пъти дневно. При децата на възраст от 6 до 12 години и юношите на възраст 13-17 години типичният орален клирънс (CL/F) е съответно 22,5 и 27,4 l/час при мъжете и съответно 16,4 и 21,3 l/час при жените. Наблюдава се голяма вариабилност в експозицията. Данните при деца на възраст под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Свързани с телмисартан и хидрохлоротиазид

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и хидрохлоротиазид при нормотензивни плъхове и кучета, дози, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон не предизвикват ефекти, различни от наблюдаваните при самостоятелното приложение на двете вещества. Наблюдаваните токсикологични находки нямат отношение към използването за терапевтични цели при човека.

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни блокери са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на уреен азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломерулярните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на разтвор на натриев хлорид 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 хидрохлоротиазид дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Свързани с амлодипин

Репродуктивна токсичност
Репродуктивните проучвания при плъхове и мишки показват закъсняло раждане, удължено раждане и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза при хора на базата на mg/kg

Нарушение на фертилитета
Не е установен ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и на женски за 14 дни преди чифтосване) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* максималната препоръчителна доза при хора 10 mg, изчислена на базата на mg/m2). В друго проучване при плъхове, в което на мъжки плъхове е прилаган амлодипинов безилат в продължение на 30 дни при доза, сравнима с дозата при хора на базата на mg/kg, са установени понижени плазмени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и намален брой зрели сперматиди и клетки на Сертоли.

Канцерогенеза, мутагенеза
Плъхове и мишки, на които е прилаган амлодипин с храната в продължение на две години, в концентрации, изчислени така, че да осигуряват дневни дозови нива 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват данни за канцерогенност. Най-високата доза (за мишки близка до, а за плъхове двойно по-висока* от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на базата на mg/m^2) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*Базирана на пациент с телесно тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон К30
Натриев хидроксид
Лактоза монохидрат
Меглумин
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Натриев стеарил фумарат
Прежелатинизирано нишесте
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Магнезиев стеарат
Колоиден безводен силициев диоксид
Жълт железен оксид (Е172) (*само в 40 mg/5 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/12,5 mg и 80 mg/10 mg/25 mg таблетки*)
Червен железен оксид (Е172) (*само в 80 mg/5 mg/12,5 mg и 80 mg/10 mg/12,5 mg таблетки*)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •
27

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистер OPA/Al/PVC фолио – Al фолио: 28, 30, 56, 60, 84 и 90 таблетки, в картонена кутия.
Блистер OPA/Al/PVC фолио – Al фолио, календарна опаковка: 28, 56 и 84 таблетки, в картонена кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Толутрис 40 mg/5 mg/12,5 mg таблетки – Рег.№: 20240070
Толутрис 80 mg/5 mg/12,5 mg таблетки – Рег.№: 20240071
Толутрис 80 mg/10 mg/12,5 mg таблетки – Рег.№: 20240073
Толутрис 80 mg/10 mg/25 mg таблетки – Рег.№: 20240072

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 20.03.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

28 Май 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *