

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20130289
Разрешение №	23-10-2024
BG/MA/MP -	66911
Списание №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телмимед Плюс 80 mg/25 mg таблетки
Telmimed Plus 80 mg/25 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 99,67 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с диаметър приблизително 12 mm.
Кръгли двуслойни таблетки с бял и жълт цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт Телмимед Плюс е с фиксирани дози (80 mg телмисартан/25 mg хидрохлоротиазид (ХХТЗ)) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Телмимед Плюс 80 mg/12,5 mg (80 mg телмисартан/12,5 mg ХХТЗ) или при пациенти, чието състояние е било стабилизирано с приемането на телмисартан и ХХТЗ поотделно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Фиксираната дозова комбинация трябва да 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.

Телмимед Плюс 80 mg/25 mg може да се прилага един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при прилагане на Телмимед Плюс 80 mg/12,5 mg (80 mg телмисартан/12,5 mg ХХТЗ) или при пациенти, чието състояние е било стабилизирано с приемането на телмисартан и ХХТЗ поотделно.

Телмимед Плюс таблетки е наличен също в дозировки 40 mg/12,5 mg и 80 mg/12,5 mg.

Бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4).



Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Телмимед Плюс 40 mg/12,5 mg веднъж дневно. Телмимед Плюс не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Не е установена безопасността и ефикасността на Телмимед Плюс при деца и юноши на възраст под 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Телмимед Плюс са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди боравене или приложение на лекарствения продукт.

Телмимед Плюс трябва да се съхранява в запечатания блистер поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди употреба (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от лекарствените вещества или към помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Свръхчувствителност към други субстанции, производни на сулфонамиди (тъй като лекарственият продукт хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на 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).
- Рефрактерна хипокалиемия, хиперкалциемия.

Едновременната употреба на телмисартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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 антагонисти 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 антагонисти. При диагностицирана бременност лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и, ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Телмисартан/ХХТЗ не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни 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 за телмисартан.



Освен това телмисартан/ХХТЗ 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 клиничен опит с телмисартан/ХХТЗ при пациенти с чернодробни нарушения.

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 бъбречна трансплантация

Телмисартан/ХХТЗ не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.3). Няма опит по отношение на прилагането на телмисартан/ХХТЗ при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на телмисартан/ХХТЗ 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 нарушена бъбречна функция може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

Вътресъдова хиповолемия

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 трябва да бъдат коригирани преди приложение на телмисартан/ХХТЗ.

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

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

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

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително 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 инхибиция на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на телмисартан/ХХТЗ 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, като 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 предвиди проследяване на кръвната захар; може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или на 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. Все пак, при доза 25 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в телмисартан/ХХТЗ, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или подагра.

Електролитен дисбаланс

Както при всички пациенти на диуретична терапия е необходимо на съответни интервали да се провежда определяне 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, сънливост, 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, 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 адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 4.5).

- Хиперкалиемия

В противоположния случай може да се стигне до хиперкалиемия, дължаща се на антагонизма на телмисартан (като компонент на телмисартан/ХХТЗ) към ангиотензин II (АТ1) рецепторите. Въпреки, че досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с телмисартан/ХХТЗ, 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/ХХТЗ (вж. точка 4.5).

- Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза

Няма данни, че телмисартан/ХХТЗ може да редуцира или предотврати предизвиканата от диуретици хипонатриемия. 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 и при другите ангиотензин II рецепторни антагонисти, телмисартан е по-ефективен при 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 връзки на хипертония.



Други

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

Общи

При пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма може да се наблюдават реакции на свръхчувствителност към ХХТЗ, 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 ХХТЗ. 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 счете за необходимо отново включване на диуретик, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

Хориоидален излив, остра миопия и закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид, който е сулфонамид, може да предизвика идиосинкратична реакция, водеща до хориоидален излив с дефект на зрителното поле, остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в началото остро понижаване на зрителната острота и болка в окото и обикновено се появяват от часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се спре приема на хидрохлоротиазид, колкото е възможно по-скоро. Навременното лечение или хирургична интервенция може да се наложи да се обмисли, ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развитие на 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 хидрохлоротиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

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

Остра респираторна токсичност

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

Помощни вещества:

Лактоза



Всяка таблетка съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. 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 антагонисти (включително телмисартан/ХХТЗ). Едновременното прилагане на литий и телмисартан/ХХТЗ не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива в периода на едновременно приложение.

Лекарствени продукти, които водят до загуба на калий и хипокалиемия (например други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ)

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

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (например АСЕ-инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, соли заместители съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан/ХХТЗ, 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 серумния калий и ЕКГ, когато телмисартан/ХХТЗ 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, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, интравенозен винкамин).

Дигиталисови гликозиди

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

Дигоксин

Когато телмисартан е приложен едновременно с дигоксин, се наблюдава средно нарастване на максималната плазмена концентрация на дигоксин (49%) и на най-ниската концентрация (20%). Когато



се започва, коригира и прекратява лечение с телмисартан, проследявайте нивата на дигоксин, за да се поддържат нива в рамките на терапевтичния диапазон.

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Данните от клинични проучвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна 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 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 ХХТЗ.

Холестирамин и колестиполови смоли: При наличие на анион-обменни смоли, абсорбцията на ХХТЗ се нарушава.

Нестероидни противовъзпалителни средства: 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 антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти 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 напреднала 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 (например норадреналин)

Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (например тубокурарин)

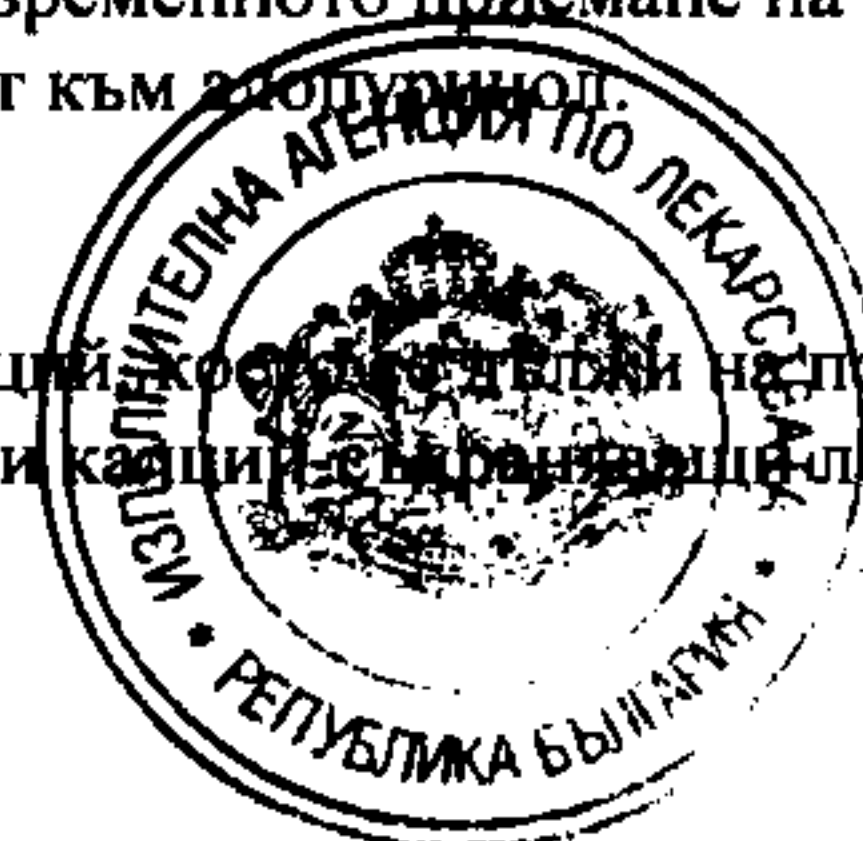
Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

Лекарствени продукти, използвани за лечение на подагра (например пробенецид, 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 пробенецид 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 може да доведе до понижена му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки или калций-съдържащи лекарствени



продукти (напр. при витамин D терапия), е необходимо да се проследяват серумните нива на калций и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и диазоксид

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

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.

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 антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан/ХХТЗ 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. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, 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 антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и, ако е подходящо, да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти 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 в случай на експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти от втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Опитът с ХХТЗ по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлортиазид преминава през плацентата, но не се знае за фармакологичния механизъм на действие на ХХТЗ, 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. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от понижаване на плазменния 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.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на телмисартан/ХХТЗ в периода на кърмене, телмисартан/ХХТЗ не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре 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/ХХТЗ по време на кърмене не се препоръчва. Ако телмисартан/ХХТЗ се използва в период на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Телмимед Плюс може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. Понякога може да се появи замаяване или сънливост при прием на телмисартан/ХХТЗ.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замаяване. Сериозна реакция на ангиоедем може да настъпи рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$).

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

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, в сравнение с плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с телмисартан/ХХТЗ 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 лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изобразяват в низходящ ред по отношение на тежестта.



Инфекции и инфестации

Редки: бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система

Редки: обостряне или активиране на системен лупус еритематозус¹

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хипокалиемия

Редки: хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

Нечести: безпокойство

Редки: депресия

Нарушения на нервната система

Чести: замаяване

Нечести: синкоп, парестезия

Редки: безсъние, нарушения на съня

Нарушения на очите

Редки: нарушения на зрението, замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: тахикардия, аритмия

Съдови нарушения

Нечести: хипотония, ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: диспнея

Редки: респираторен дистрес (включително пневмонити и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария, сухота в устата, флатуленция

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

Хепато-билиарни нарушения

Редки: нарушена чернодробна функция²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: ангиоедем (също и с фатален изход), еритема, пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Нечести: болки в гърба, мускулни спазми, миалгия

Редки: артралгия, мускулни крампи, болка в крайник

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: еректилна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: болка в гръдния кош



Редки: грипоподобно заболяване, болка

Изследвания

Нечести: повишена пикочна киселина в кръвта

Редки: повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробните ензими

¹: На база на пост-маркетингово проследяване

²: За допълнително описание, моля, вижте подточка “Описание на избрани нежелани лекарствени реакции“.

Допълнителна информация за всеки от компонентите

Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Телмимед Плюс, дори и да не са наблюдавани при клиничните изпитвания с този продукт.

Телмисартан

Честотата на нежеланите лекарствени реакции при използването на телмисартан и плацебо е почти еднаква.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на телмисартан (41,4%), е сравнима с плацебо (43,9%) при плацебо-контролирани проучвания. Представените по-долу нежелани реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 години или по-възрастни с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти:

Инфекции и инфестации

Нечести: инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, включително цистит

Редки: сепсис, включително с фатален изход³

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия

Редки: еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност, анафилактична реакция

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: хиперкалиемия

Редки: хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)

Сърдечни нарушения

Нечести: брадикардия

Нарушения на нервната система

Редки: сънливост

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: кашлица

Много редки: интерстициална белодробна болест

Стомашно-чревни нарушения

Редки: стомашен дискомфорт



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Редки: екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите

Редки: артроза, болки в сухожилията

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: бъбречно увреждане (включително остра бъбречна недостатъчност)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения

Изследвания

Редки: понижен хемоглобин

³: За допълнително описание, моля, вижте подточка „Описание на избрани нежелани реакции”

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид може да причини или обостри състояние на хиповолемия, което от своя страна може да доведе до електролитен дисбаланс (вж. точка 4.4).

Нежеланите лекарствени реакции с неизвестна честота, съобщавани при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид, са:

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: сиалоаденит

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

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

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Редки: тромбоцитопения (понякога с пурпура)

С неизвестна честота: апластична анемия, хемолитична анемия, костно-мозъчна недостатъчност, левкопения, неутропения, агранулоцитоза

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: анафилактични реакции, свръхчувствителност

Нарушения на ендокринната система

С неизвестна честота: неадекватен контрол на захарен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: хипомагнезиемия

Редки: хиперкалциемия

Много редки: хипохлоремична алкалоза

С неизвестна честота: анорексия, понижен апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемия, хипергликемия, хиповолемия

Психични нарушения

С неизвестна честота: безпокойство

Нарушения на нервната система

Редки: главоболие

С неизвестна честота: замайване



Нарушения на очите	
<i>С неизвестна честота:</i>	ксантопсия, остра закритоъгълна глаукома, хориоидален излив
Съдови нарушения	
<i>С неизвестна честота:</i>	некротизиращ васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Много редки:</i>	синдром на остър респираторен дистрес (ARDS) (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения:	
<i>Чести:</i>	гадене
<i>С неизвестна честота:</i>	панкреатит, стомашен дискомфорт
Хепато-билиарни нарушения	
<i>С неизвестна честота:</i>	хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<i>С неизвестна честота:</i>	лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	
<i>С неизвестна честота:</i>	слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>С неизвестна честота:</i>	интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<i>С неизвестна честота:</i>	пирексия
Изследвания	
<i>С неизвестна честота:</i>	повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан 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 пост-маркетинговия опит, по време на прием на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

Немеланомен рак на кожата

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



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да се 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 хидрохлоротиазид 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 хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия, дължащи 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 хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овластяването зависи от времето от 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

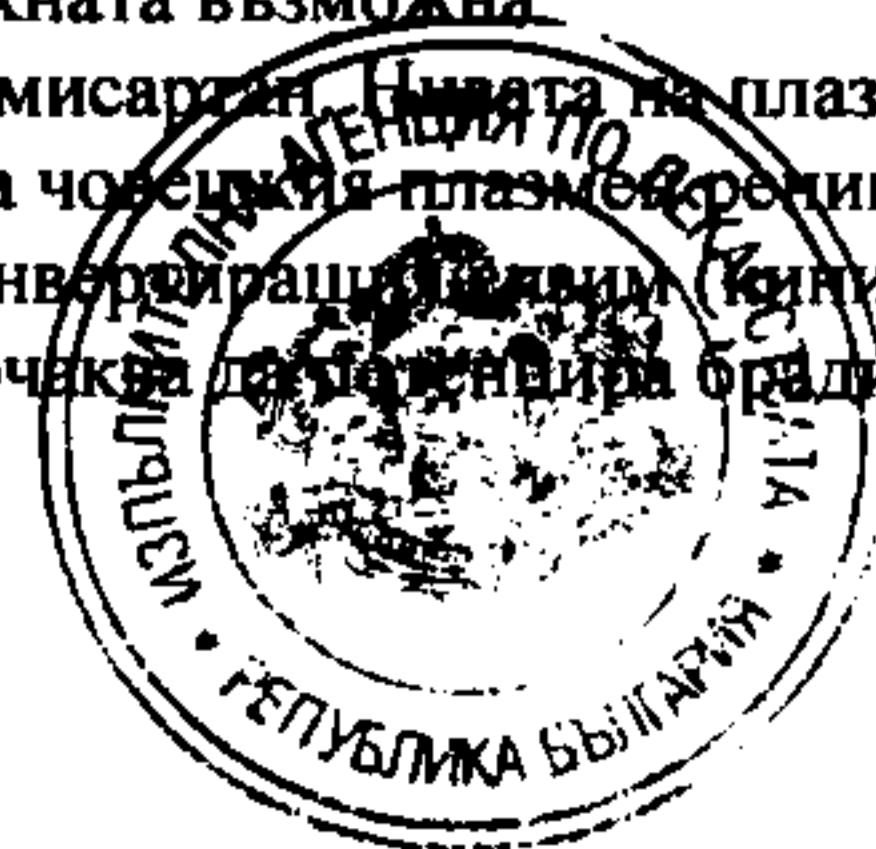
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, АТС код: C09DA07

Телмимед Плюс е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист - 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. Телмимед Плюс, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективна и плавна редуция на кръвното налягане.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен подтип 1 (AT₁) антагонист. 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 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. Нивата на плазмения алдостерон са понижават от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен креатинин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кипиназа II) – ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да инхибира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.



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.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизма на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици не е напълно изяснен. Тиазидите имат ефект върху бъбречните тубулни механизми на реабсорбция на електролити, като директно увеличават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, увеличава плазмената активност на ренин, увеличава секрецията на алдостерон, с последващо увеличаване на загубата на калий и бикарбонат в урината и намалява серумния калий. Вероятно чрез блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на телмисартан има тенденция да обърне загубата на калий, свързана с тези диуретици. При хидрохлоротиазид, началото на диурезата е след 2 часа, а максималният ефект настъпва за около 4 часа, като 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 е постоянно над 80% след прием на дози от 40 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).

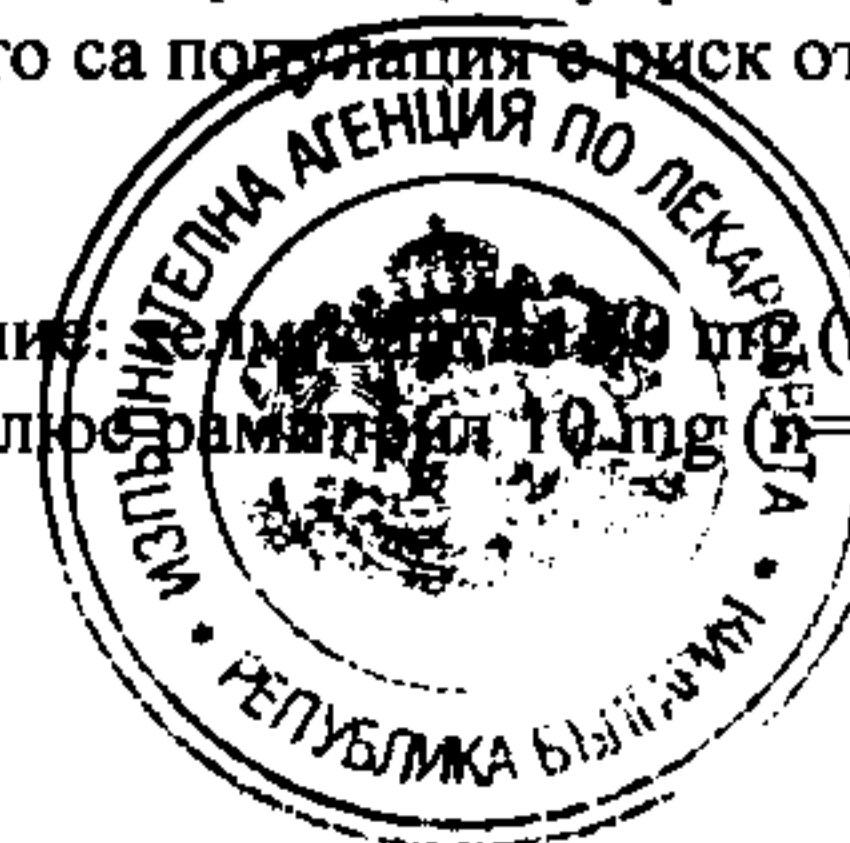
При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект. Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Клинична ефикасност и безопасност

Сърдечно-съдова профилактика

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (Текущо глобално проучване на крайни точки при приложение на телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) сравнява ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху сърдечно-съдовия изход при 25620 пациенти на възраст 55 години или по-възрастни, с анамнеза за коронарна артериална болест, инсулт, преходен исхемична атака (ТИА), периферна артериална болест или захарен диабет тип 2, придружен от данни за увреждане на крайните органи (напр. ретинопатия, хипертрофия на лявата камера, макро- или микроалбуминурия), които са популация в риск от сърдечно-съдови събития.

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи на лечение: телмисартан 80 mg (n= 8542), рамиприл 10 mg (n=8576) или комбинацията от телмисартан 80 mg плюс рамиприл 10 mg (n= 8502) и са проследени за период средно от 4,5 години.



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

Установено е, че телмисартан има ефективност, подобна на рамиприл при предварително определена вторична крайна точка на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт [0,99 (97,5% ДИ 0,90-1,08), p (не по-лоша ефикасност) = 0,0004], първичната крайна точка в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) (Проучване за оценка на сърдечния изход при профилактика), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

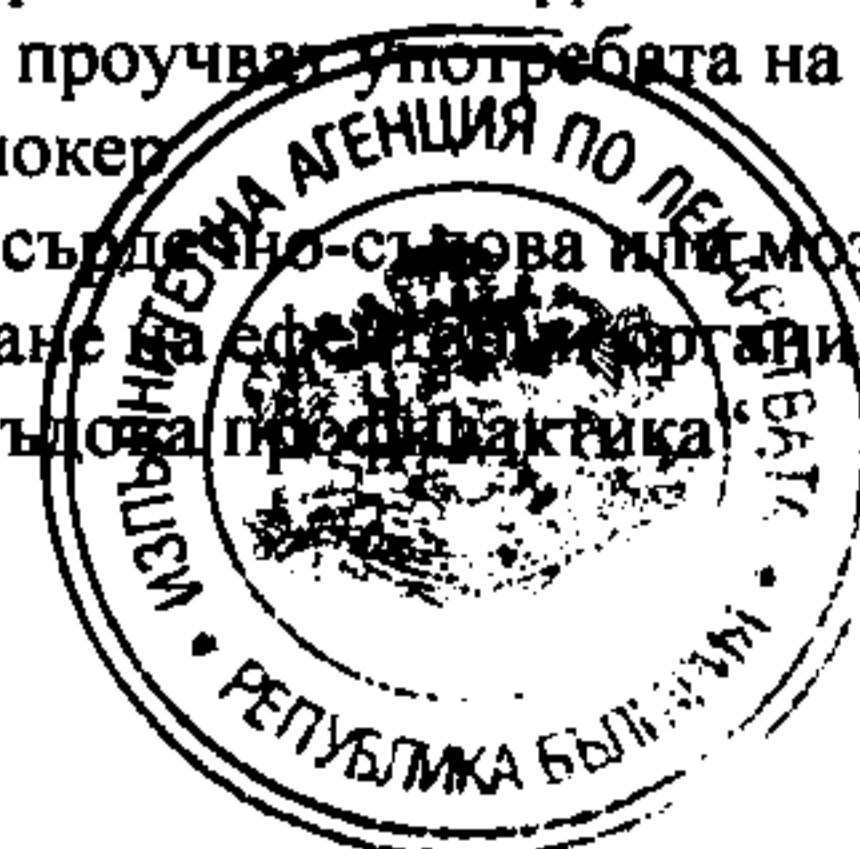
Проучването TRANSCEND рандомизира пациенти с непоносимост към ACE-инхибитори със сходни критерии за включване като проучването ONTARGET, на телмисартан 80 mg ($n=2954$) или плацебо ($n=2972$), и двата се прилагат в допълнение към стандартните грижи. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната комбинирана крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95% ДИ 0,81-1,05; $p=0,22$)]. Има данни за полза на телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична комбинирана крайна точка на сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален инсулт [0,87 (95% ДИ 0,76-1,00; $p=0,048$)]. Няма данни за полза при сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% ДИ 0,85-1,24).

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

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

В проучването „Схема за превенция за ефективно избягване на повторни инсулти“ („Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes“, PROFESS) при пациенти на възраст 50 и повече години, които са прекарвали наскоро инсулт, се забелязва повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70% спрямо 0,49% [Коефициент на риска 1,43 (95% доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на случаите с фатален сепсис нараства при пациентите, приемащи телмисартан (0,33%) спрямо пациентите на плацебо (0,16%) [Коефициент на риска 2,07 (95% доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на сепсис във връзка с употребата на телмисартан може да е случайна находка или да е свързана с механизъм, който засега е непознат.

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 (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) (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 еферентни органи. За по-подробна информация вижте по-горе подзаглавието „Сърдечно-съдова профилактика“.



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 АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) (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 АСЕ-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 представящите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Епидемиологични проучвания показват, че продължителното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова смъртност и заболеваемост.

Към момента ефектите на фиксираната дозова комбинация 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 ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (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: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 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

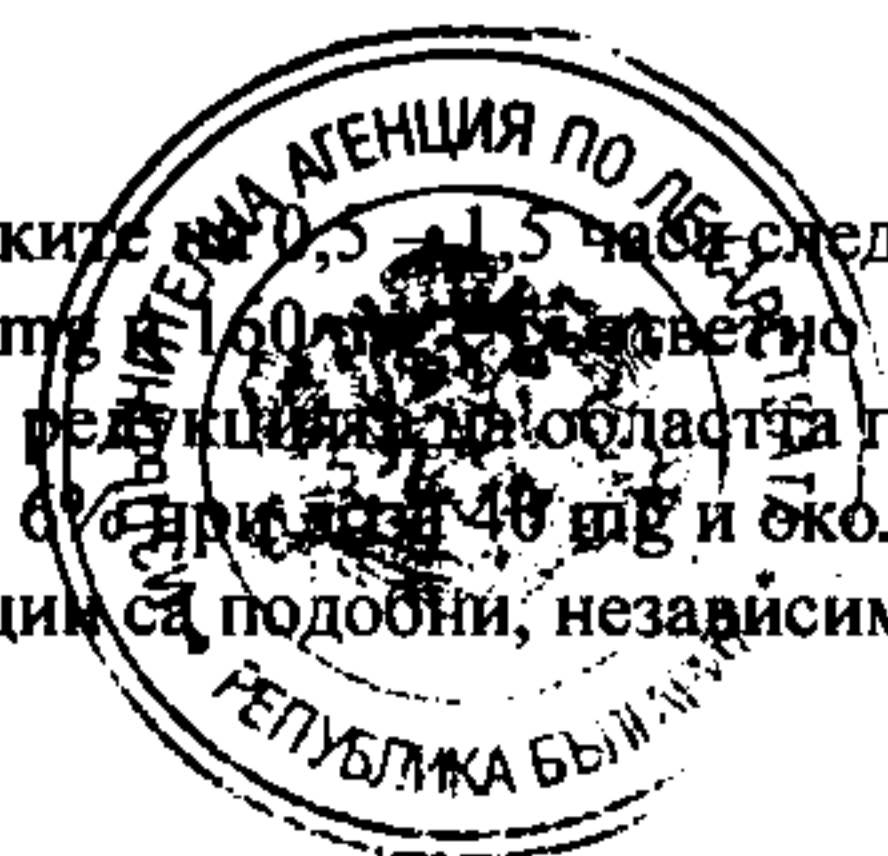
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Телмимед Плюс във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на ХХТЗ и телмисартан при здрави доброволци вероятно 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 редуцира площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при доза 40 mg и около 19% при доза 160 mg. 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 намаляване на терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид: Пиковите концентрации на хидрохлоротиазид се постигат в рамките на приблизително 1,0 – 3,0 часа след перорален прием на продукта. Абсолютната бионаличност, базирана на кумулативната ренална екскреция на ХХТЗ, е около 60%.

Разпределение

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

Хидрохлоротиазид се свързва в 68% с плазмените протеини и неговият обем на разпределение е 0,83 – 1,14 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 ¹⁴C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11% от измерената радиоактивност в плазмата. Изоензимите 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 ¹⁴C-белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (>97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталният плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е >1500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 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 полуживот на елиминиране е 10 – 15 часа.

Линейност/нелинейност

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

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Фармакокинетика при специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациенти в напреднала възраст и такива на възраст под 65 години.

Пол

При жени плазмените концентрации на телмисартан обикновено 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 не се счита за клинично значимо.

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан. Според ограничени данни при пациенти с леко до средно бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция. Телмисартан не може да бъде отделен при хемодиализа. При пациенти с нарушени бъбречни



функции степента на елиминиране на ХХТЗ е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживотът на елиминиране на ХХТЗ е бил увеличен. При функционално анефрични пациенти полуживотът на елиминиране е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетични проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност до почти 100%. При пациенти с чернодробно увреждане полуживотът на елиминиране не е променен.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и ХХТЗ 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 вероятно нямат отношение към използването на комбинацията телмисартан/ хидрохлоротиазид за терапевтични цели при човека.

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

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 ХХТЗ дават несигурни данни за генотоксичност или карциногенни ефекти при някои експериментални модели. За фетотоксичния потенциал на комбинацията телмисартан/хидрохлоротиазид вижте точка 4.6.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Повидон К25 (E1201)
Кросповидон (E1202)
Магнезиев стеарат (E572)
Меглумин
Натриев хидроксид (E524)
Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза (E460)
Хипромелоза (хидрокси-пропилметилцелулоза) (E464)
Натриев нишестен гликолат от картофи (тип А)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

Телмисатран Хидрохлоротиазид таблетки са опаковани в алуминий/алуминий блистери.

Опаковки: Блистер със 7, 10,14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 56, 84 , 90,90x1, 98,100, 112, 126, 140, 154,168,182,196 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16,
1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен №: 20130289

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

Дата на първо разрешаване: 01.10.2013

Дата на първо подновяване: 04.07.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2024

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА): <http://www.ema.europa.eu/>

