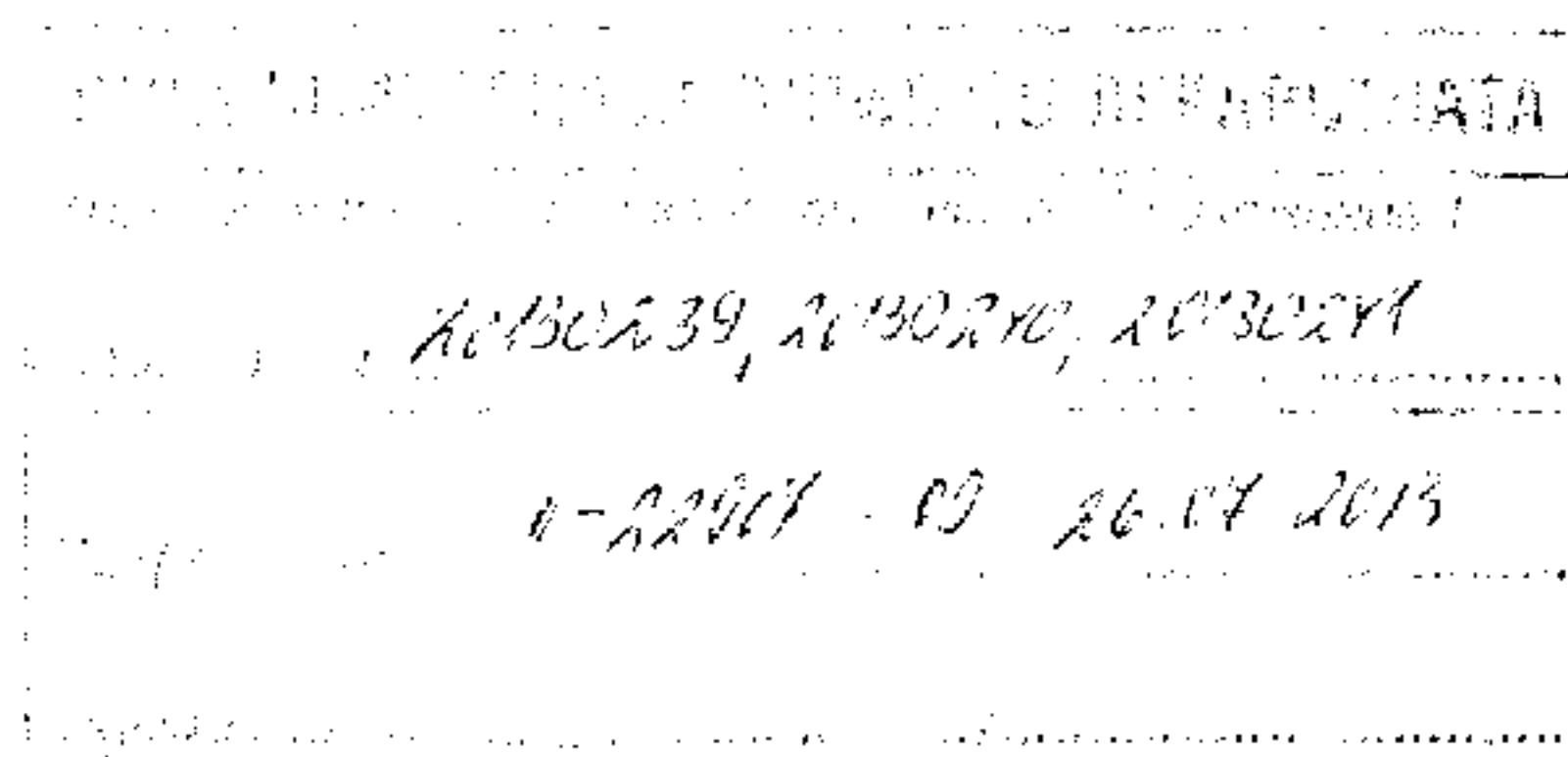


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 40 mg/12,5 mg таблетки
Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 80 mg/12,5 mg таблетки
Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 80 mg/25 mg таблетки

Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS 40 mg/12.5 mg tablets
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS 80 mg/12.5 mg tablets
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS 80 mg/25 mg tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан (*telmisartan*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

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

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 40 mg/12,5 mg таблетки са бели или почти бели, с размер 6,55 x 13,6 mm, с овална и двойно-изпъкнала форма, с надпис "ТН" от едната страна.

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 80 mg/12,5 mg таблетки са бели или почти бели, с размер 9,0 x 17,0 mm, с форма на капсула и надпис "ТН 12.5" от двете страни.

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 80 mg/25 mg таблетки са бели или почти бели, с размер 9,0 x 17,0 mm, с овална и двойно-изпъкнала форма, с надпис "ТН" от едната страна и "25" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

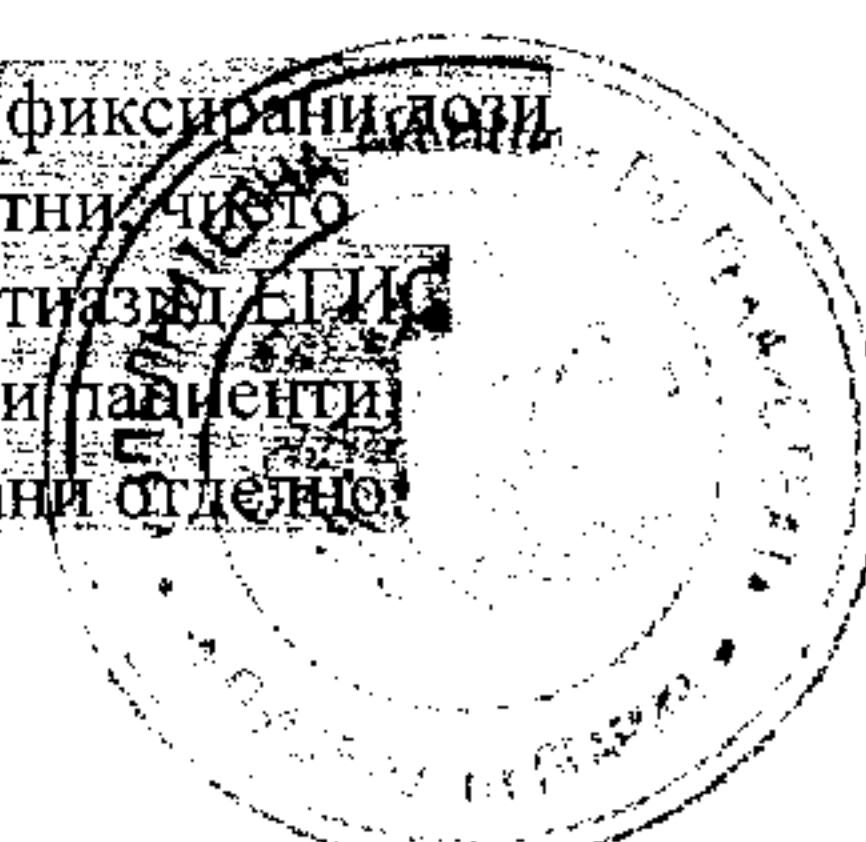
4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС е с фиксирани дози (40 mg телмисартан/12,5 mg хидрохлоротиазид) и е показан за лечение на възрастни, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно само с телмисартан.

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

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



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 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 с фиксирани дози.

[40 mg/12.5 mg и 80 mg/12.5 mg:]

- Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 40 mg/12.5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с телмисартан 40 mg
- Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 80 mg/12.5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано с телмисартан 80 mg

[80 mg/25 mg:]

- Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 80 mg/25 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е контролирано адекватно с Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 80 mg/12.5 mg или на пациенти, които са стабилизирани преди това с телмисартан и хидрохлоротиазид, приемани отделно.

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС се предлага още в дози 40 mg/12.5 mg и 80 mg/12.5 mg

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Препоръчва се периодично проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 40 mg/12.5 mg веднъж дневно.

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС не е показан за лечение на пациенти с тежки чернодробни нарушения. Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

Педиатрична популация

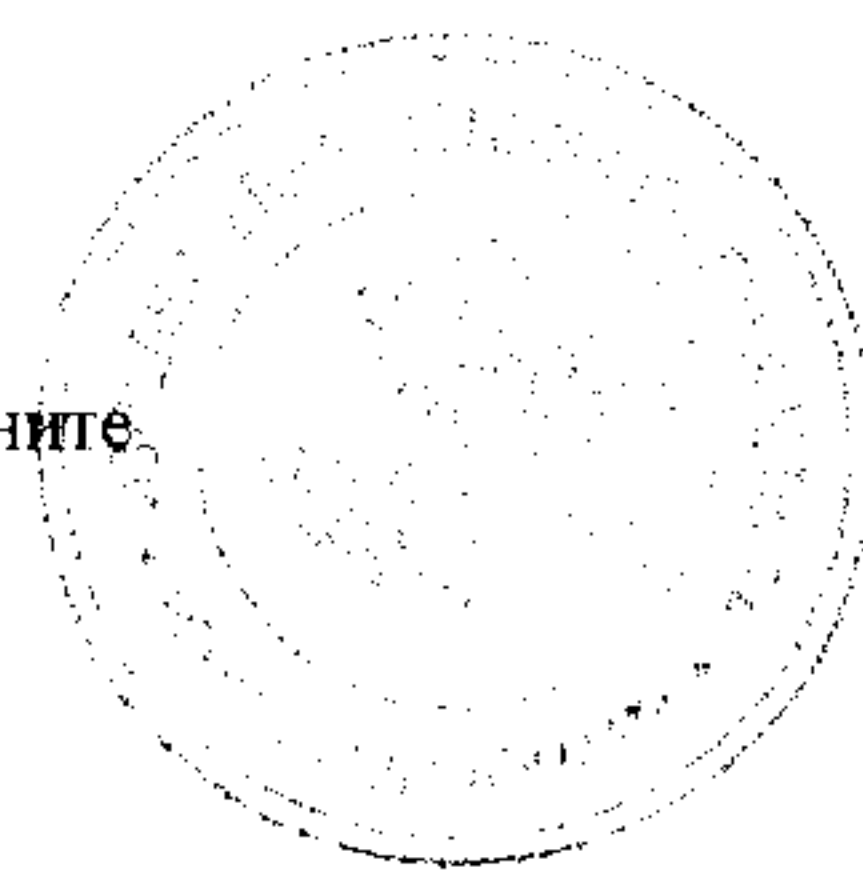
Не е установена безопасността и ефикасността на телмисартан/хидрохлоротиазид при деца и юноши на възраст под 18 години. Няма налични данни.

Начин на приложение

Таблетките Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към лекарствените вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като хидрохлоротиазид е сулфонамидно производно).
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Холестаза и обструктивни заболявания на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.

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

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

Реноваскуларна хипертония

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

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

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/хидрохлоротиазид ЕГИС.

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При предразположени пациенти, особено, ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система се съобщава за хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в резултат на инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Затова не се препоръчва двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. чрез приемане на телмисартан с други блокери на системата ренин-ангиотензин-алдостерон). Препоръчва се внимателно проследяване на бъбречната функция, в случай, че едновременното приложение се счита за наложително.

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

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

Първичен алдостеронизъм

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

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Метаболитни и ендокринни ефекти

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

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

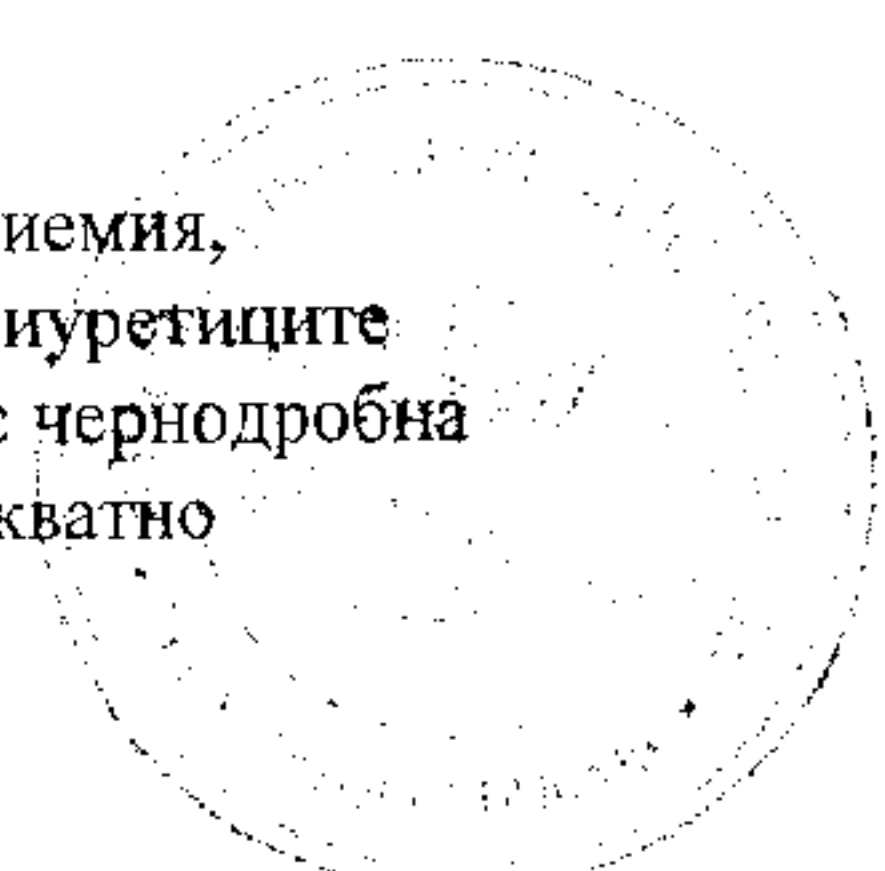
Електролитен дисбаланс

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

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Началните признаци за водно-електролитен дисбаланс са: сухота в устата, жажда, астения, 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 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 Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС към ангиотензин II (AT1) рецепторите. Макар че, досега не е отбелязано наличие на клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с телмисартан/хидрохлоротиазид, 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/хидрохлоротиазид ЕГИС (вж. точка 4.5).

- **Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза**

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

Други

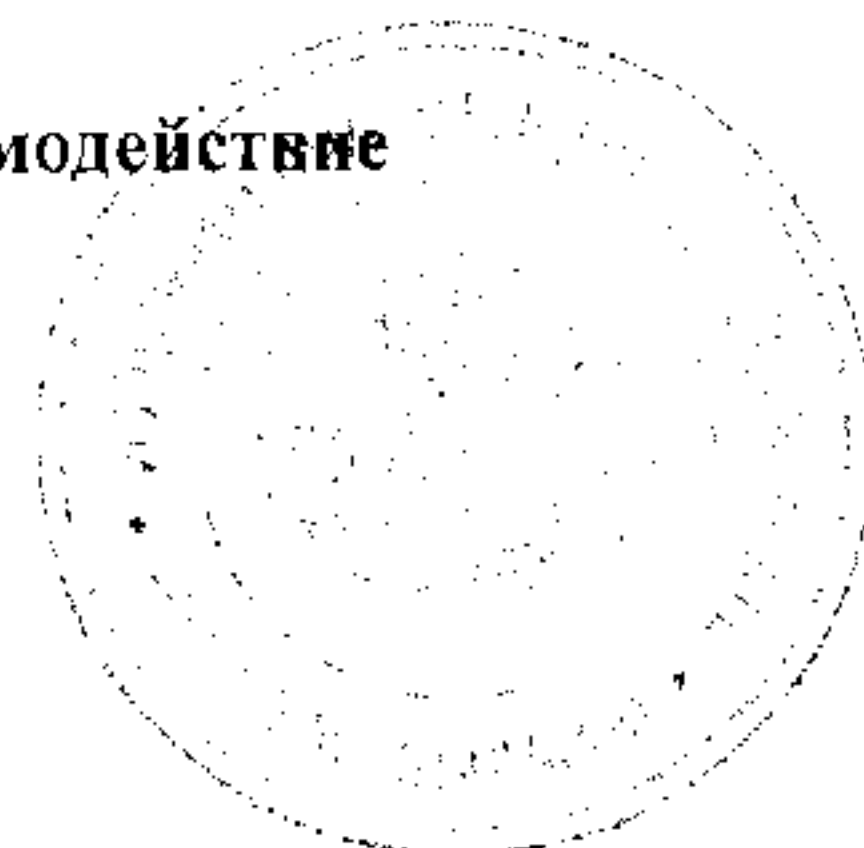
Както при други антихипертензивни лекарствени продукти, ексцесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Общи

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

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/хидрохлоротиазид). Едновременното прилагане на литий и Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС не се препоръчва. Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

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

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

Лекарствени продукти, които могат да повишат калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (напр. ACE 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 хидрохлоротиазид-телмисартан, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

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

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

Дигиталисови гликозиди

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

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Телмисартан може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства.

Противодиабетни лекарствени продукти (перорални средства и инсулин)

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

Метформин

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

Колестирамин и колестиполови смоли

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

Нестероидни противовъзпалителни средства

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

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни 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 старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодически след това.

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

Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефекта на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи миорелаксанти (напр. тубокурарин)

Хидрохлоротиазид може да потенцира ефекта на недеполяризиращите миорелаксанти.

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

Може да се наложи коригиране на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като 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 понижената му екскреция. Ако трябва да се предпишат калциеви добавки, е необходимо да се проследяват серумните нива на калция и съответно да се коригира дозата.

Бета-блокери и диазоксид

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

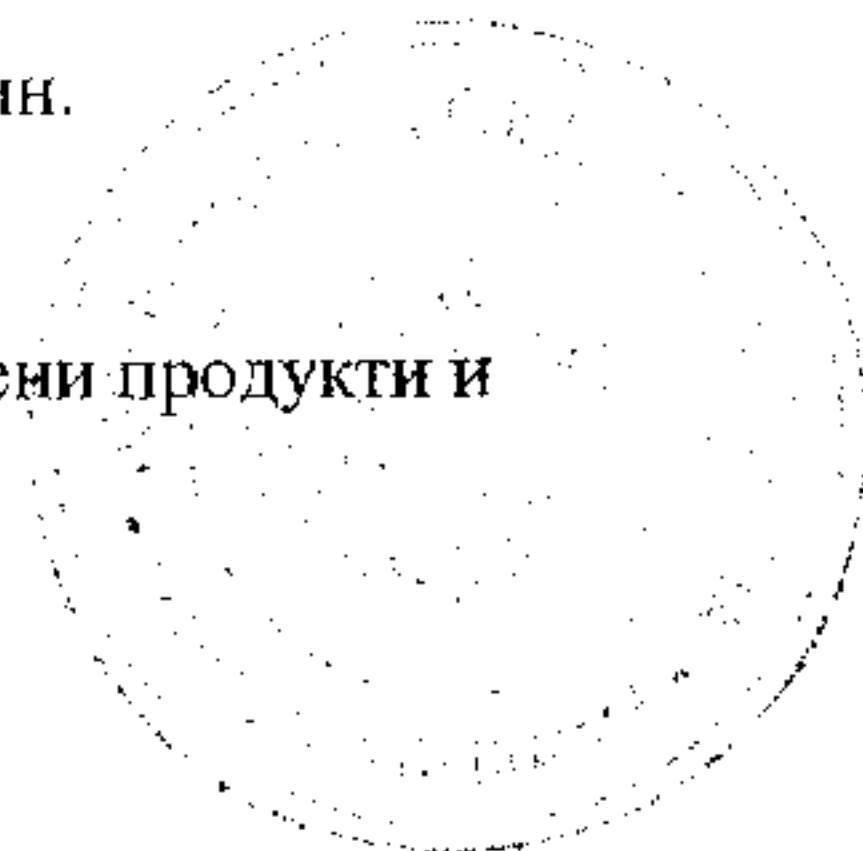
Антихолинергичните лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден) може да повишат бионаличността на тиазидните диуретици чрез понижаване на стомашно-чревния мотилитет и честотата на изпразване на стомаха.

Амантин

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

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират миелосупресияния 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/хидрохлоротиазид при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

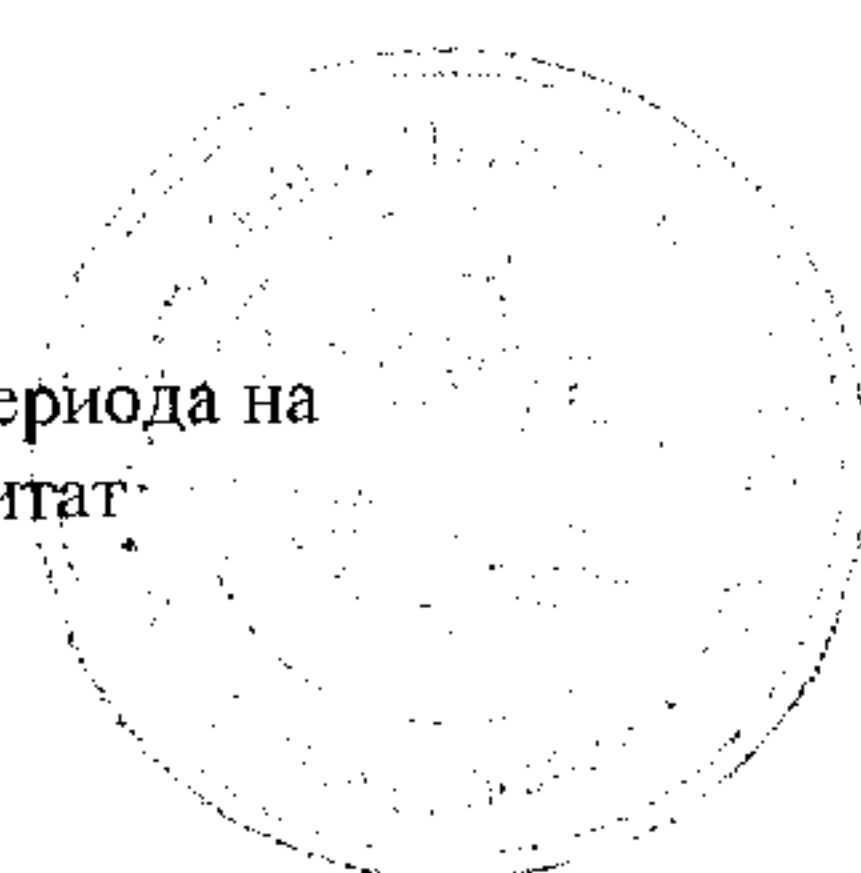
Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, 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, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през 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 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 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 преекламписия, 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.

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на телмисартан/хидрохлоротиазид в периода на кърмене, Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 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/хидрохлоротиазид ЕГИС по време на кърмене не се препоръчва. Ако Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се шофира или работи с машини трябва да се вземе под внимание, че при антихипертензивна терапия, като Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС, понякога могат да се проявят замайване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

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

[40 mg/12,5 mg и 80 mg/12,5 mg:]

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

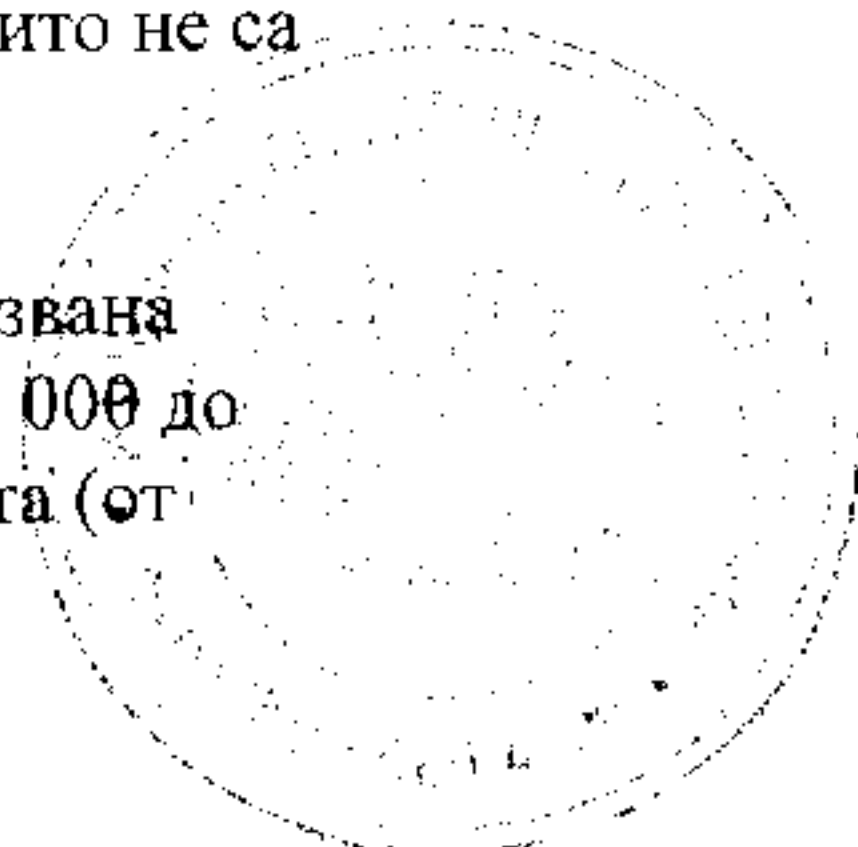
[80 mg/25 mg:]

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

Кратко изложение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често при използването на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо ($p \leq 0,05$), са описани по-долу в съответствие със системо-органната класификация. При лечение с телмисартан/хидрохлоротиазид 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 ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



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

Инфекции и инфестации

редки: бронхит, фарингит, синусит

Нарушения на имунната система

редки: обостряне или активиране на системен лупус еритематодес¹

Нарушения на метаболизма и храненето

нечести: хипокалиемия

редки: хиперурикемия, хипонатриемия

Психични нарушения

нечести: тревожност

редки: депресия

Нарушения на нервната система

чести: замайване

нечести: синкоп, парестезия

редки: безсъние, нарушения на съня

Нарушения на очите

редки: нарушения на зрението, замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

нечести: световъртеж

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

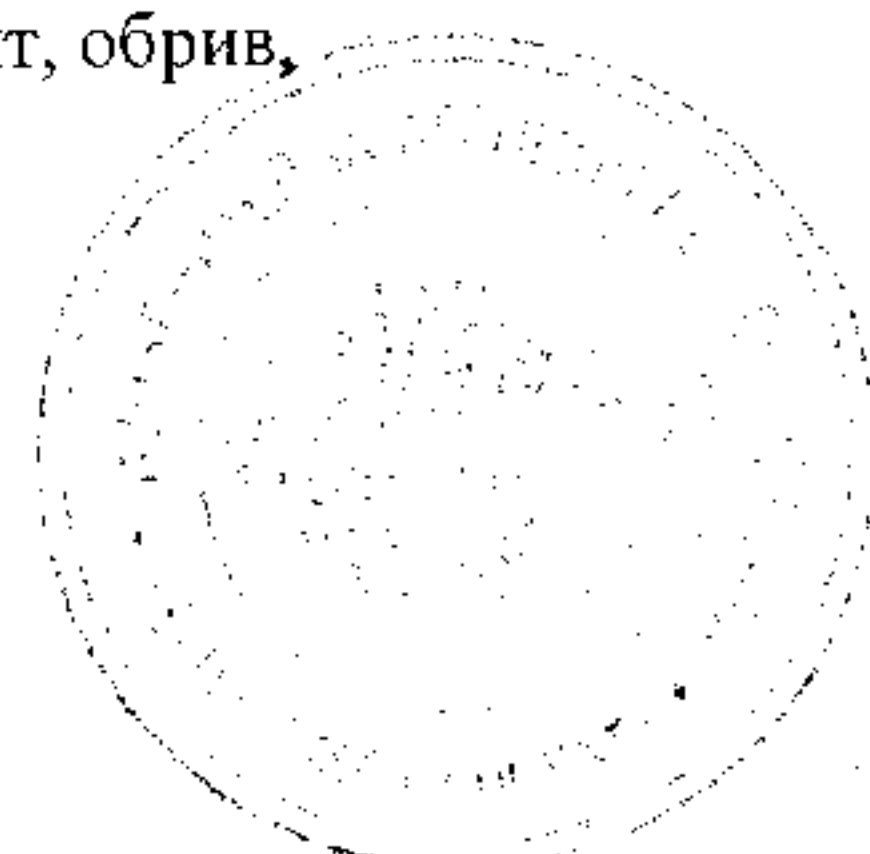
редки: абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит

Хепато-билиарни нарушения

редки: абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение²

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

редки: ангоедем (също и с фатален изход), еритема, прурит, обрив, хиперхидроза, уртикария



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

нечести:	болка 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 чернодробни ензими

1: на база на постмаркетинговия опит

2: за допълнително описание, моля вижте подточка "Описание на избрани нежелани 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 телмисартан/хидрохлоротиазид, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на този продукт.

Телмисартан

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

Общата честота 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 лекарствени 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 изход ³

Нарушения на кръвта и лимфната система

нечести:	анемия
редки:	еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

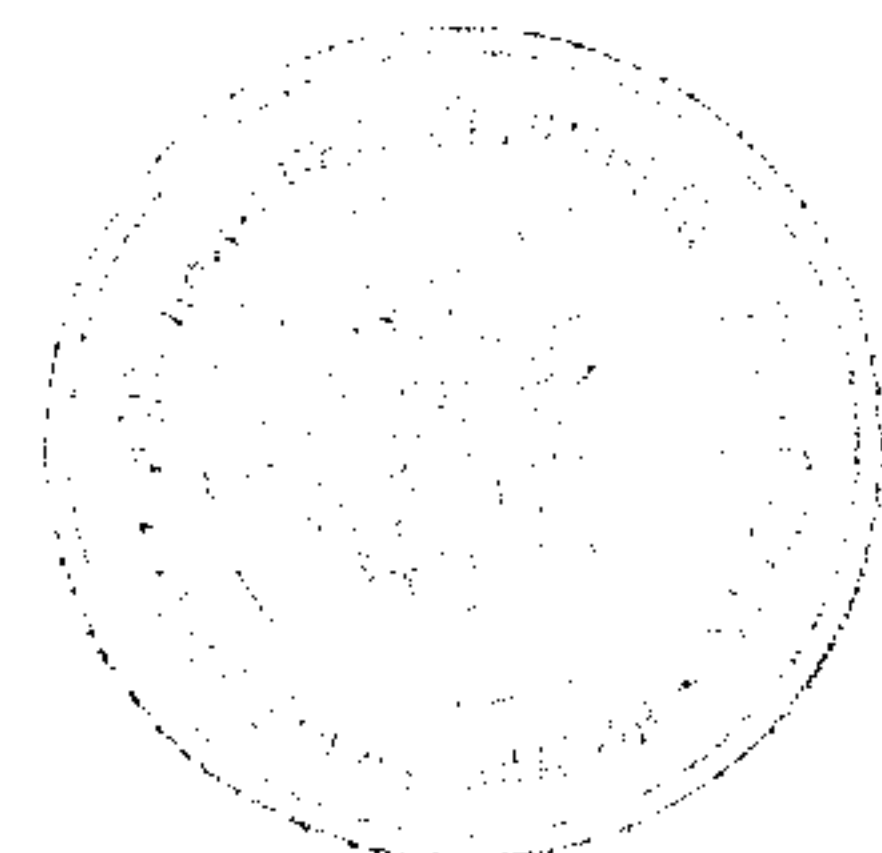
редки:	свръхчувствителност, анафилактични реакции
--------	--

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести:	хиперкалиемия
Редки:	хипогликемия (при пациенти с диабет)

Сърдечни нарушения

нечести:	брадикардия
----------	-------------



Нарушения на нервната система

редки: сънливост

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

нечести: кашлица

много редки: интерстициална белодробна болест³

Стомашно-чревни нарушения

редки: стомашен дискомфорт

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

редки: екзема, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

редки: артроза, 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, включват:

Инфекции и инфестации

с неизвестна честота: сиалоаденит

Нарушения на кръвта и лимфната система

с неизвестна честота: апластична анемия, хемолитична анемия, потискане на костния мозък, левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

с неизвестна честота: анафилактични реакции, свръхчувствителност

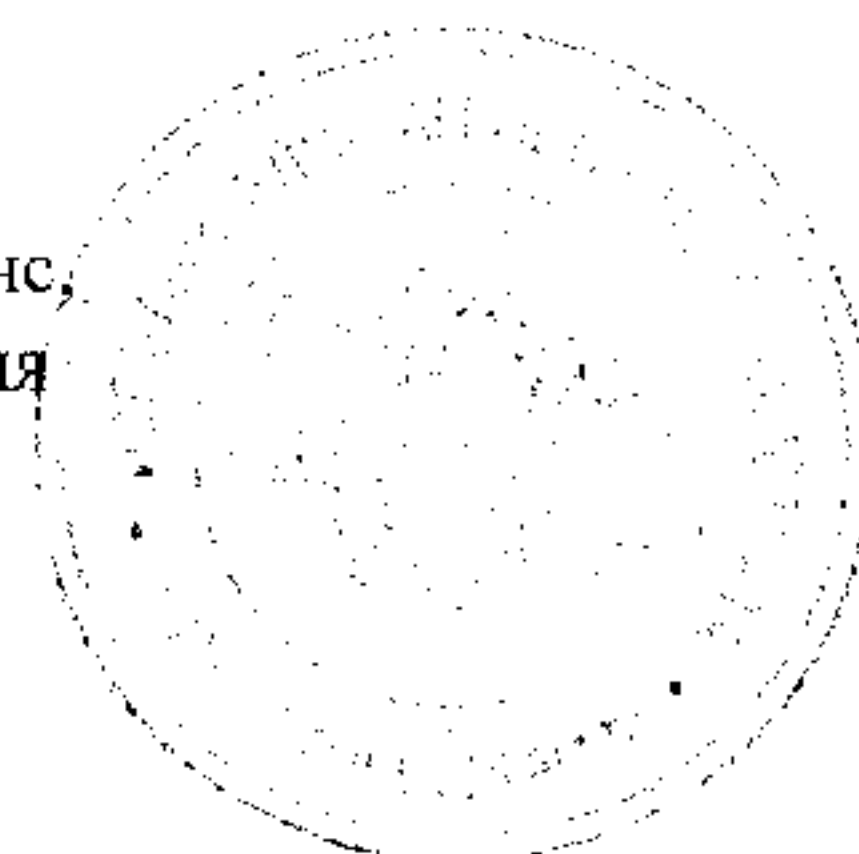
Нарушения на ендокринната система

с неизвестна честота: недостатъчно контролиран захарен диабет

Нарушения на метаболизма и храненето

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

Психични нарушения



с неизвестна честота: безпокойство

Нарушения на нервната система

с неизвестна честота: замайване

Нарушения на очите

с неизвестна честота: ксантопсия

Съдови нарушения

с неизвестна честота: некротизиращ васкулит

Стомашно-чревни нарушения

с неизвестна честота: панкреатит, стомашен дискомфорт

Хепато-билиарни нарушения

с неизвестна честота: хепатоцелуларна жълтеница, холестатична жълтеница

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

с неизвестна честота: лупус-подобен синдром, реакции на фоточувствителност, кожен васкулит, токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

с неизвестна честота: слабост

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

с неизвестна честота: интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция, глюкозурия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

с неизвестна честота: пирексия

Изследвания

с неизвестна честота: повишени нива на триглицериди

Описание на избрани нежелани реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

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

Сепсис

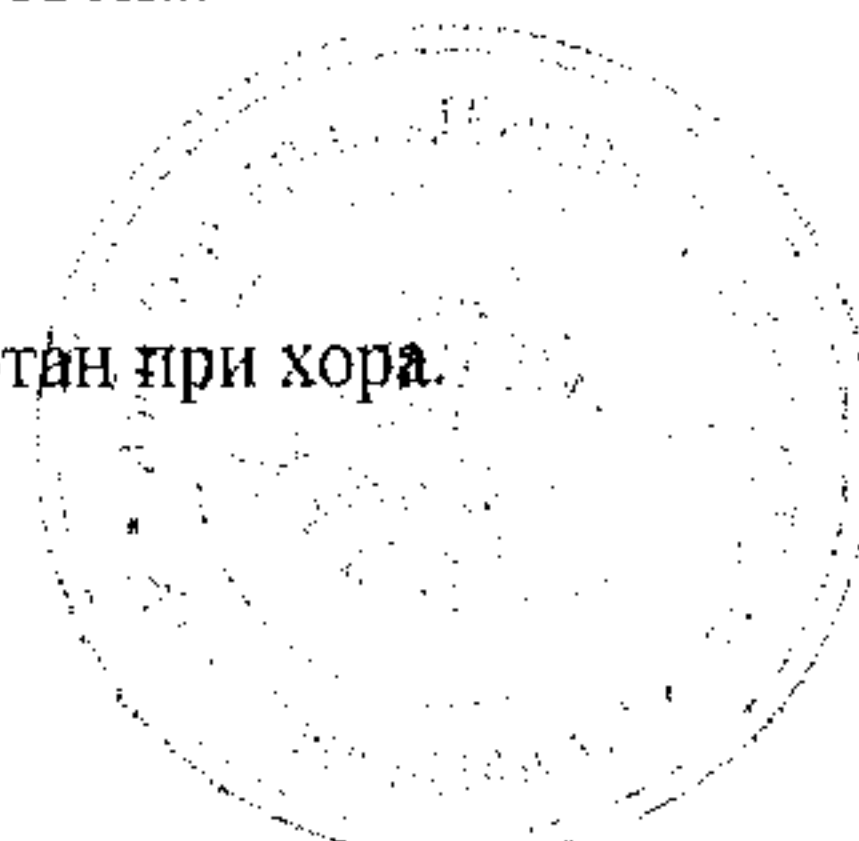
В проучването PROFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

Случаи на интерстициална белодробна болест са докладвани от постмаркетинговия опит, във връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е установена.

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, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност. Предозирането с хидрохлоротиазид се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия, дължаща се на експесивната 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 на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да бъде полезно при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС 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. Телмисартан/хидрохлоротиазид ЕГИС, приеман веднъж дневно в терапевтични дози, води до ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане.

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани 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 понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции. Дозата от 80 mg телмисартан, приложена при здрави доброволци, почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата, антихипертензивният ефект

персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80 % след прием на дози от 40 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).

[80 mg/25 mg:]

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

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

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се 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.

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.

За сега не са установени ефектите на телмисартан върху смъртността и сърдечно-съдовата заболяемост.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, засега не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху бъбречните тубуларни механизми на електролитна реабсорбция, като директно повишават екскрецията на натрий и хлорид в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на хидрохлоротиазид намалява плазмения обем, увеличава активността на плазмения ренин, увеличава екскрецията на алдостерон с последващо увеличение на калия в

урината и загуба на бикарбонати, и намалява нивата на калий в серума. Счита се, че едновременното приложение на телмисартан, чрез блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, води до обратимост в загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на хидрохлоротиазид началото на диурезата е след 2 –ия час , като върховия ефект се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа. Епидемиологичните проучвания показват, че дългосрочното лечение с хидрохлоротиазид намалява риска от сърдечно-съдова заболяемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5-1,5 h след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42 % и 58 %. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редукцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6 % при 40 mg таблетка и около 19 % след 160 mg доза. 3 часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редукция в AUC да предизвика редукция в терапевтичната ефикасност. Фармакокинетиката при перорално приложение на дози 20-160 mg е не-линейарна като се наблюдава непропорционално увеличаване на плазмените концентрации (C_{max} и AUC) с повишаване на дозата. 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 телмисартан/хидрохлоротиазид. 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 I-кисел глюкопротеин. Средният привиден обем на разпределение на телмисартан е около 500 литра , което показва допълнително тъканно свързване.

Хидрохлоротиазид се свързва в 68 % с плазмените протеини и привидният му 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 ^{14}C телмисартан глюкорунидът представлява приблизително 11 % от измерената радиоактивност в плазмата. Изoenзимите на цитохром P450 нямат участие в метаболизма на телмисартан. Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза (<97%) се елиминира с изпражненията чрез

билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е $>1500\text{ ml/min}$. Терминалният полуживот на елиминиране е >20 часа.

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

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациенти в старческа възраст и тези по-млади от 65 години.

Пол

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

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция не допринася за клирънса на телмисартан. Според ограничения опит при пациенти с леко до средно тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $30-60\text{ ml/min}$, средно около 50 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 хидрохлоротиазид е редуцирана. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min , полуживотът на елиминиране на хидрохлоротиазид се увеличава. При функционално анефрични пациенти елиминационният полуживот е около 34 часа.

Чернодробно увреждане

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

[80 mg/25 mg:]

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

Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецепторите са: намаляване

на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан.

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 експериментални модели. Въпреки това, натрупаният опит от използването на хидрохлоротиазид при човека не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Магнезиев стеарат (E470b)
Калиев хидроксид
Меглумин
Повидон
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Микрокристална целулоза
Манитол (E421)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

За блистери от Al/Al:
2 години.

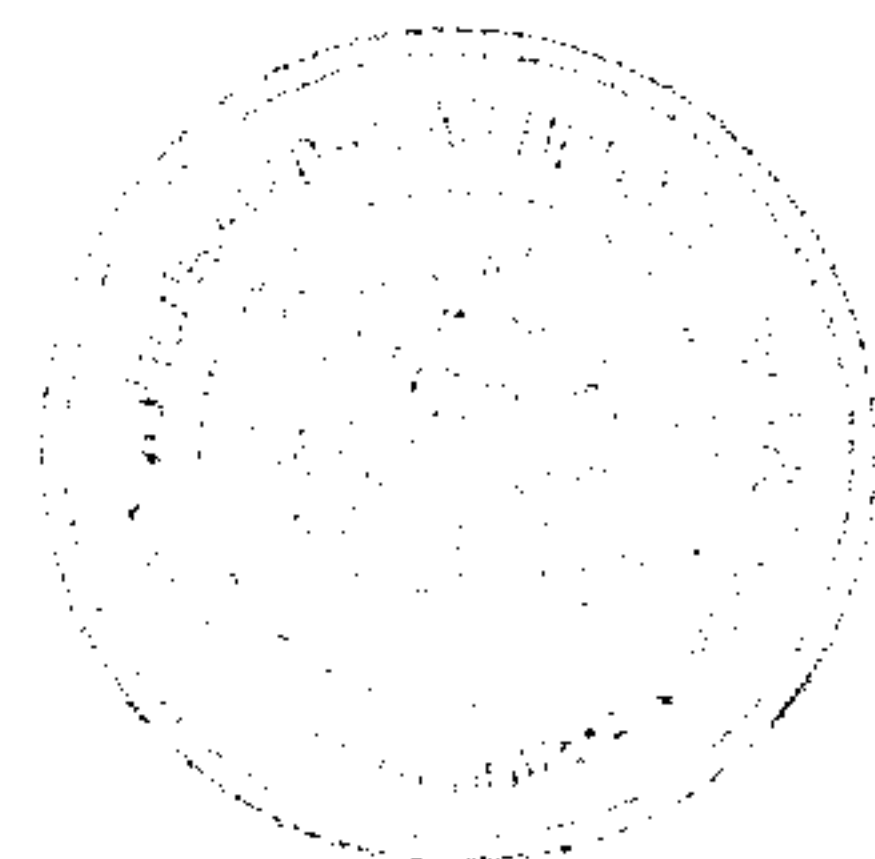
За блистери от Al/PVC/PVDC:
1 година.

6.4 Специални условия на съхранение

За блистери от Al/Al:
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

За блистери от Al/PVC/PVDC:
Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



[За процедура DK/H/2205/001-003/DC:]

Блистер от Al/Al и блистер от Al/PVC/PVDC.

За 40 mg/12,5 mg таблетки:

Блистер: 14, 28, 56, 84 и 98 таблетки

За 80 mg/12,5 mg и 80 mg/25 mg таблетки:

Блистер: 14, 28 и 56 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC

H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март, 2013 г.

