

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС 80 mg/12,5 mg таблетки  
TELMOTENS PLUS 80 mg/12,5 mg tablets

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка 80 mg/12,5 mg таблетка съдържа 180,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка

Продълговати, двойноизпъкнали, двупластови, необвити таблетки с един пласт в бял до почти бял цвят и един пъстър пласт в розов цвят, с вдлъбнато релефно означение "L200". Пластът в бял до почти бял цвят може да съдържа петънца в розов цвят. Размерите на таблетката са 16,20 mm ± 0,20 mm x 7,90 mm ± 0,20 mm x 6,30 mm ± 0,40 mm.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС е показан за лечение на есенциална хипертония.

Комбинираният лекарствен продукт ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС е с фиксирани дози (80 mg телмисартан/12,5 mg хидрохлоротиазид) и е показан при възрастни, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан.

**4.2 Дозировка и начин на приложение****Дозировка**

ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС се приема от пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане 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 монотерапия към прием на комбинирания лекарствен продукт с фиксирани дози.

ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС 80 mg/12,5 mg може да се прилага един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на ТЕЛМОТЕНС 80 mg.

**Специални популации****Пациенти с бъбречно увреждане**

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



#### Пациенти с чернодробно увреждане

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

Този лекарствен продукт не е показан при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Тиазидите трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

#### Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Таблетките ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС са предназначени за перорално приложение, един път дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

ТЕЛМОТЕНС 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 активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други производни на сулфонамидните вещества (тъй като 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).
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.

Едновременната употреба на ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС с алискирен съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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. 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

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



Освен това, ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като в тези случаи малки промени във водно-електролитния баланс могат да доведат до чернодробна кома. Няма клинични данни за употребата на ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС 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 лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

#### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС не трябва да се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Липсва опит по отношение на приложението на ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Налице е ограничен опит от употребата на този лекарствен продукт при пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума.

При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

#### Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза, може да настъпи при пациенти с тежък натриев дефицит и/или намален обем на телесните течности, в резултат на мощна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС.

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

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

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

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

#### Други състояния със стимулиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто съдов 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 стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко, с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм

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

#### Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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



### Метаболитни и ендокринни ефекти

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

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с повишаване на нивата на холестерол и триглицериди; при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС, обаче, съобщенията за такива 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 подходящи интервали да се провежда периодично определяне на нивата на електролитите в серума.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до водно-електролитен дисбаланс (включително хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Признаците, предупреждаващи 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*

Обратно, поради антагонизма на телмисартан (компонент на ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС) към ангиотензин II (АТ<sub>1</sub>) рецепторите, може да настъпи хиперкалиемия. Въпреки, че досега не е документирана клинично значима хиперкалиемия по време на лечение с този лекарствен продукт, 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 прилагани с повишено внимание по време на лечение с ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС (вж. точка 4.5).

### *Хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза*

Няма данни, че ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС 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 временни 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).

### Помощни вещества

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

### Етнически различия

Както при всички други 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-широкото разпространение на състояния с ниски стойности на ренина в популацията на чернокожи хипертоници.

### Други

Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

### Общи

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

Има съобщения за обостряне или активиране на системен лупус еритематодес при употреба на тиазидни диуретици, включително хидрохлоротиазид.

Има съобщения за реакции на фоточувствителност при употреба на тиазидни диуретици (вж. точка 4.8). Ако се появи реакция на фоточувствителност по време на лечението, се препоръчва прекратяване на терапията. Ако се счете за необходимо повторното включване на диуретика, се препоръчва предпазване на зоните, които се излагат на слънце или на изкуствени UVA лъчи.

### 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 миопия и остра закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остро преходно късогледство и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остър пристъп на намалена зрителна острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната, остра, закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е да се прекрати възможно най-бързо приема на хидрохлоротиазид. Ако вътреочното налягане остава неконтролирано



може да се наложи да се обмислят навременно лекарствено или хирургическо лечение  
Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Литий

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

##### Лекарствени продукти, свързани със загуба на калий и хипокалиемия

(напр. други калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, адреналокортикотропен хормон (АСТН), амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G натрий, салицилова киселина и производните ѝ)

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

##### Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия

(напр. ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, заместители на солта, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти, като хепарин натрий)

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан - хидрохлоротиазид, препоръчва се мониториране на калиевите нива в плазмата. Въз основа на опита с употребата 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 поради 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 ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС 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, циамемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други: (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, еритромицин I.V., халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин I.V.).

##### Дигиталисови гликозиди

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

##### Дигоксин

При едновременна употреба на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49%) и на най-ниската (20%) плазмена концентрация на дигоксин. При започване



коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

#### Други антихипертензивни лекарствени продукти

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

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

#### Противодиабетни лекарствени продукти (перорални 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, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят диуретичния, натриуретичния и антихипертензивен ефект на тиазидните диуретици и антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или по-възрастни пациенти с нарушена бъбречна функция) едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради това, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като се обмисли проследяване на бъбречната функция след началото на комбинираното лечение и периодично след това.

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

#### Пресорни амини (напр. норадреналин)

Ефектът 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 прилагане 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 diaзоксид

Хипергликемичните ефекти на бета-блокерите и diaзоксида може да бъдат усилен от тиазидите.

#### Антихолинергични лекарствени продукти (напр. атропин, бипериден)

Антихолинергичните лекарствени продукти 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 (напр. 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.

Освен това, 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 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, слабо повишаване на риска не може да се изключи. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарствени продукти. 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, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

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

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или прееклампсия, поради риск от понижаване на плазменния обем и плацентарна хиперперфузия, 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, ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС 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 ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС в периода на кърмене не се препоръчва. Ако този лекарствен продукт 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 мъжкия и женски фертилитет.

## **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 прием на антихипертензивна терапия, като ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС, може понякога да се появят замайване или сънливост.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Кратко изложение на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е замайване. Сериозен ангиоедем може да настъпи рядко (>1/10 000 до <1/1 000).

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, обхващащи 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.

Кратко изложение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат



Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при всички клинични проучвания и настъпили по-често ( $p \leq 0,05$ ) при прилагането на телмисартан плюс хидрохлоротиазид, отколкото при плацебо, са описани по-долу, в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с телмисартан/хидрохлоротиазид могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните 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 са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<i>MedDRA – база данни на системно-органни класове (SOC)</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана лекарствена реакция</i>
Инфекции и инфестации	Редки	Бронхит, фарингит, синусит
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Апластична анемия
Нарушения на имунната система	Редки	Обостряне или активиране на системен лупус еритематодес <sup>1</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хипокалиемия
	Редки	Хиперурикемия, хипонатриемия
Психични нарушения	Нечести	Безпокойство
	Редки	Депресия
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване
	Нечести	Синкоп, парестезия
	Редки	Безсъние, нарушения на съня
Нарушения на очите	Редки	Зрителни смущения, замъглено виждане
	С неизвестна честота	Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома остра
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия, аритмии
Съдови нарушения	Нечести	Хипотония, ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея
	Редки	Респираторен дистрес (включително



		пневмонити и белодробен оток)
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Диария, сухота в устата, флатуленция
	Редки	Абдоминална болка, запек, диспепсия, повръщане, гастрит
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Абнормна чернодробна функция / чернодробно нарушение <sup>2</sup>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Редки	Ангиедем (също и с фатален изход), еритема, пруритус, обрив, хиперхидроза, уртикария
	С неизвестна честота	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Болки в гърба, миалгия
	Редки	Артралгия, мускулни крампи, болка в Крайник
	С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Остра бъбречна недостатъчност
	С неизвестна честота	Бъбречна недостатъчност и нарушение на бъбречната функция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Болка в гърдния кош
	Редки	Грипоподобно заболяване, болка
	С неизвестна честота	Пирексия, астения
Изследвания	Нечести	Повишена пикочна киселина в кръвта
	Редки	Повишен креатинин в кръвта, повишена креатин фосфокиназа в кръвта, повишени чернодробни ензими

<sup>1</sup>Въз основа на постмаркетинговия опит

<sup>2</sup>За допълнително описание, моля вижте подточка "Описание на избрани нежелани реакции".

#### *Допълнителна информация за отделните компоненти*

Нежеланите реакции, предшестващо съобщени за всеки отделен компонент, може да са потенциални нежелани реакции и за телмисартан/хидрохлоротиазид, дори и да не са наблюдавани по време на клиничните проучвания за този продукт.

#### Телмисартан

Нежеланите реакции са възниквали с подобна честота при пациентите, третирани с плацебо и телмисартан.

Общата честота на нежеланите реакции, съобщена при телмисартан (41,4%) е обикновено сравнима с тази при плацебо (43,9%) в плацебо-контролираните проучвания. Следните



изброени по-долу нежелани реакции са били обобщени от всички клинични проучвания при пациенти, третирани с телмисартан за хипертония или при пациенти на 50 и повече години, с висок риск от сърдечно-съдови събития.

<i>MedDRA – база данни на системно-органични класове (SOC)</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана лекарствена реакция</i>
Инфекции и инфестации	Нечести	Инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, включително цистит
	Редки	Сепсис, включително с фатален изход <sup>3</sup>
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, 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 <sup>3</sup>
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

<sup>3</sup>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, съобщени при самостоятелната употреба на хидрохлоротиазид, са:

<i>MedDRA – база данни на системно-органични класове (SOC)</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана лекарствена реакция</i>
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, намален 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, остра миопия, остра закритоъгълна глаукома
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Некротизиращ васкулит
Стомашно-чревни нарушения	С неизвестна честота	Панкреатит, стомашен дискомфорт
Хепатобилиарни 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
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	С неизвестна честота	<u>Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)</u>

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

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

#### *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.

Сенсис



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 съобщавани от пост-маркетинговия опит, във времева връзка с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка, обаче, не е установена.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

Има ограничена информация по отношение на предозиране на телмисартан при хора. Степента, до която хидрохлоротиазид се отстранява чрез хемодиализа не е установена.

#### Симптоми

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия; съобщават се 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, дължаща се на прекомерна диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързана с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

#### Лечение

Телмисартан не се отстранява чрез хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овлаждането 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

ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС е комбинация от ангиотензин II рецепторен антагонист, телмисартан, и тиазиден диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинирането на тези съставки има адитивен антихипертензивен ефект, което води до по-голямо намаляване на кръвното налягане отколкото, ако са приложени поотделно. ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС, приеман един път дневно в терапевтични дози, води до ефективно и плавно понижаване на кръвното налягане.



Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист от подтип I (AT<sub>1</sub>). Телмисартан измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT<sub>1</sub> рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT<sub>1</sub> рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT<sub>2</sub> 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 се повишават от телмисартан.

Нивата на плазмения алдостерон се понижават от телмисартан.

Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали.

Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертирация ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

Приложената при здрави доброволци доза от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максимално понижение 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 се потвърждава и от измерванията в момента на максимален 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 понижават както систолното, така 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 (установено при клинични проучвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, ателнолол, 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 конвертирация ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

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



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

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

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

В проучването TRANSCEND са рандомизирани пациенти с непоносимост към ACE-I инхибитори, но иначе със сходни критерии за включване както в проучването ONTARGET в група, приемаща телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата продукта се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се установява статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо, с коефициент на риск 0,92 (95 % CI 0,81 –1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% CI 0,76 –1,00; p = 0,048)]. Няма данни за полза по отношение на намаляване на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% CI 0,85 –1,24).

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

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

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisa<sup>n</sup> Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитание за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON 2 (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от





Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. Вижте също информацията озаглавена “Профилактика на сърдечно-съдови инциденти“.

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

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

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 хлориди 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 максималният 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 заболеваемост и от смъртност в резултат на сърдечно-съдови болести.

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

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 63 000 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6).



нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба (~ 25 000 mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза (~ 100 000 mg) (вж. също точка 4.4).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на 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 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко понижава бионаличността на телмисартан, като намаляването на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) на телмисартан е от около 6% при 40 mg доза и около 19% при 160 mg доза. Три часа след приложението плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабото намаление на AUC да предизвика понижение на терапевтичната ефикасност.

Фармакокинетиката при перорално приложение на дози 20 – 160 mg е не-линейна, 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 ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС. 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 алфа1-кисел гликопротеин. Привидният обем на разпределение на телмисартан е около 500 литра, указвайки за допълнително свързване с тъканите.

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 ацилглюкуронид. Глюкуронидът на основното вещество е единственият метаболит, идентифициран при хора. След еднократна доза на телмисартан, белязан с  $^{14}C$ , глюкуронидът 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 телмисартан, белязан с  $^{14}C$ , по-голямата част от приетата доза (> 97%) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества. Общият плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е > 1 500 ml/min. Терминалният полуживот на елиминиране е > 20 часа.

#### *Хидрохлоротиазид*



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

### Специални популации

#### *Старческа възраст*

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между по-възрастни и пациенти на възраст под 65 години.

#### *Пол*

При жени плазмените концентрации на телмисартан са обичайно 2-3 пъти по-високи, отколкото при мъже. В клиничните проучвания, обаче, при жени не се наблюдават значими увеличения в отговора на кръвното налягане или в 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 ограничени опит при пациенти с леко до средно и тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min, средно около 50 ml/min), не се налага коригиране на дозата при пациенти с намалена бъбречна функция.

Телмисартан не може да бъде отстранен от кръвта чрез хемодиализа.

При пациенти с нарушени бъбречни функции степента на елиминиране на хидрохлоротиазид е намалена. В едно типично проучване, включващо пациенти със среден креатининов клирънс 90 ml/min, полуживотът на елиминиране на хидрохлоротиазид е увеличен. При функционално анефрични пациенти полуживотът на елиминиране 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 полуживотът на елиминиране 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. Не са провеждани допълнителни предклинични проучвания с комбинирания продукт с фиксирани дози 80 mg/25 mg. 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 (повишени нива на урея, азот и креатинин в кръвта), 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 групи



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 категорични 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.

Телмисартан не представя доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност при *in vitro* проучвания и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки. Проучванията с хидрохлоротиазид представят несигурни доказателства за генотоксичен или карциногенен ефект при някои експериментални модели. Въпреки това, дългият опит от приложението на хидрохлоротиазид при хора не дава доказателства за връзка между употребата му и повишена честота на неоплазмите.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E421)  
Натриев хидроксид  
Меглумин  
Повидон К-25  
Натриев стеарилфумарат  
Магнезиев стеарат  
Лактоза монохидрат  
Червен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 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.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминий/алуминий блистери.

#### Опаковки

Блистери с 14, 28 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.



ТЕЛМОТЕНС ПЛЮС трябва да се съхранява в запечатаните блистери, поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди употреба.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alvogen IPCo S.à.r.l.  
5, Rue Heienhaff, L-1736,  
Senningerberg, Люксембург

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Per. №: 20130412

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

Дата на първо разрешаване: 22.11.2013  
Дата на подновяване: 22.10.2018

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

10.2018

