

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Код на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20130339
Разрешение №	72611
BG/MA/MP -	05-08-2026
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тезео НСТ 80 mg/ 12,5 mg таблетки
Tezeo НСТ 80 mg/ 12.5 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества с известно действие: сорбитол (E420).

Всяка таблетка съдържа 348,3 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

Почти бели до жълтеникави, продълговати, двойноизпъкнали таблетки, гравирани с "81" от едната страна, с размери: дължина 16,5 mm и ширина 8,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Комбинираният лекарствен продукт 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.

- Тезео НСТ 80 mg/12,5 mg може да се приложи един път дневно при пациенти, чието кръвно налягане не е адекватно контролирано при самостоятелно прилагане на телмисартан 80 mg. Тезео НСТ е наличен в дози 40 mg/12,5 mg и 80 mg/25 mg.

Специални популации:

Старческа възраст

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



Бъбречно увреждане

Опитът при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане е минимален, но не предполага нежелани ефекти върху бъбреците и не се счита за необходимо коригиране на дозата. Препоръчва се периодично проследяване на бъбречните функции (вж. точка 4.4). Поради наличието на компонента хидрохлоротиазид комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. точка 4.3).

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

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до средно чернодробно увреждане Тезео НСТ трябва да се прилага с повишено внимание. За телмисартан дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно. Комбинираният лекарствен продукт с фиксирани дози е противопоказан при пациенти с тежки чернодробни нарушения (вж. точка 4.3). Тиазидите трябва да се използват предпазливо при пациенти с нарушени чернодробни функции (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на комбинираният лекарствен продукт телмисартан/НСТЗ при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Употребата на Тезео НСТ при деца и юноши не е препоръчителна.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някое от активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към производните на сулфонамидните субстанции (тъй като НСТЗ 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 $< 30 \text{ ml/min}$), анурия.
- Рефракторна хипокалиемия, хиперкалциемия.
- Едновременната употреба на телмисартан/НСТЗ с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

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

Чернодробно увреждане

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



Освен това, телмисартан/HCTZ 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/HCTZ при пациенти с чернодробни нарушения.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Телмисартан/HCTZ 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/HCTZ при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Налице е ограничен опит от употребата на телмисартан/HCTZ при пациенти с леки до средно тежки бъбречни нарушения, поради което се препоръчва периодично проследяване на нивата на калий, креатинин и пикочна киселина в серума. При пациенти с нарушени бъбречни функции може да се появи азотемия, свързана с тиазидните диуретици.

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

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

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

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

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

Има данни, че едновременната употреба на ACE 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 ACE 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.

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (например пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система като телмисартан, се свързва с 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/HCTZ 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; 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. Все пак, при доза 12,5 mg тиазиден диуретик, съдържаща се в лекарствения продукт, тези ефекти са минимални или липсват. При някои пациенти на тиазидна терапия може да се развие хиперурикемия или разгърната подагра.

Електролитен дисбаланс

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

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

- Хиперкалиемия

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

- Хипохлоремична алкалоза

Хлорният дефицит обикновено е лек и не налага допълнително лечение.

- Хиперкалциемия

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

- Хипомагнезиемия

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



Етнически различия

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

Исхемична болест на сърцето

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

Общи

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

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

Хороидален излив, късогледство и закритоъгълна глаукома

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

Немеланомен рак на кожата

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлоротиазид HCTZ). Фотосенсибилизиращите ефекти на HCTZ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

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

Остра респираторна токсичност

След прием на HCTZ се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на HCTZ обикновено се развива белодробен оток в рамките на минути до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипоксия. При съмнение за ОРДС трябва да бъде спряан приемът на Тезео НСТ и да се предприемат



подходящо лечение. NCTZ не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на NCTZ.

Интестинален ангиоедем

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

Помощни вещества

Сорбитол

Тезео НСТ 80 mg/12,5 mg: Този лекарствен продукт съдържа 348,3 mg сорбитол във всяка таблетка.

Адитивният ефект от едновременното приложение на продукти съдържащи сорбитол (или фруктоза) и приемът на сорбитол (или фруктоза) с храната трябва да се вземе в предвид. Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други лекарствени продукти за перорално приложение при едновременната им употреба.

Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да приемат/им се дава този лекарствен продукт.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в таблетка, така че на практика е „без натрий“.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Литий

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

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

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

Йодни контрастни вещества

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

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

Ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба едновременно с комбинацията телмисартан–NCTZ, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива



Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието на системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий и по тази причина не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти, които се повлияват от нарушения в серумния калий

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

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

Дигиталисови гликозиди

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

Дигоксин

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 средства.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на ACE 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 и инсулин)

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

Метформин

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

Колестирамин и колестиполови смоли

При наличие на анионно-обменни смоли, абсорбцията на НСТЗ 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 рецепторни блокери.

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти) и възрастни пациенти с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на



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

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

Пресорни амини (например норадrenalин)

Ефектът на пресорните амини може да се намали.

Недеполяризиращи скелетно-мускулни релаксанти (например тубокурарин)

HCTZ може да потенцира ефекта на недеполяризиращите скелетно-мускулни релаксанти.

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

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

Калциеви соли

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

Бета-блокери и диазоксид

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

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

Амантадин

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

Цитотоксични лекарствени продукти (например циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да намалят бъбречната екскреция на цитотоксичните лекарствени продукти и да потенцират 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 блокери през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни блокери е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



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

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

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

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

Опитът с HCTZ по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. HCTZ преминава през плацентата. Базирайки се на фармакологичния механизъм на действие на HCTZ, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фето-плацентарната пропускливост, и да причини фетални и неонатални ефекти, като жълтеница, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения. HCTZ не трябва да се използва при гестационен оток, гестационна хипертония или преекламписия, поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без полезен ефект върху хода на заболяването.

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

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на телмисартан/HCTZ в периода на кърмене, телмисартан/HCTZ не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

HCTZ се екскретира в малки количества в майчиното мляко. Тиазиди във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза може да инхибират продукцията на мляко. Употребата на телмисартан/HCTZ по време на кърмене не се препоръчва. Ако телмисартан/HCTZ се използва в периода на кърмене, трябва да се поддържат най-ниските възможни дози.

Фертилитет

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

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



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тезео НСТ може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Понякога при прием на антихипертензивна терапия, като телмисартан/НСТЗ, могат да се появят замайване синкоп или световъртеж.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

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

Честотата на нежелани лекарствени реакции, съобщавани при употребата на телмисартан/НСТЗ е сравнима с тази на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба само на телмисартан в рандомизирани контролирани проучвания, обхващащи 1471 пациенти, разпределени на случаен принцип за лечение с телмисартан плюс НСТЗ (835) или само с телмисартан (636). Не е установена зависимост между дозата и нежеланите реакции и липсва връзка с пола, възрастта или расовата принадлежност на пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени във всички клинични проучвания и настъпили по-често ($p \leq 0,05$) при използването на телмисартан плюс НСТЗ, отколкото при плацебо, са описани по-долу в съответствие със системно-органната класификация. При лечение с телмисартан/НСТЗ могат да се появят и нежелани лекарствени реакции, които са характерни за самостоятелното прилагане на отделните му компоненти, но които не са наблюдавани в клиничните проучвания. Нежеланите реакции, съобщавани преди това при самостоятелното използване на някой от компонентите, могат да възникнат и при използването на Тезео НСТ, дори да не са наблюдавани при клиничните проучвания на референтния лекарствен продукт, съдържащ телмисартан/НСТЗ.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

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

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Референтен лекарствен продукт, съдържащ фиксирана дозова комбинация от телмисартан и НСТЗ	Telmisartan ^a	НСТЗ
Инфекции и инфестации	Сепсис, включително с летален изход		редки ²	
	Бронхит	редки		
	Фарингит	редки		
	Синузит	редки		



Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Референтен лекарствен продукт, съдържащ фиксирана дозова комбинация от телмисартан и HCTZ	Telmisartan ^a	HCTZ
	Инфекция на горните дихателни пътища		нечести	
	Инфекция на пикочните пътища		нечести	
	Цистит		нечести	
	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)			с неизвестна честота ²
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		нечести	
	Еозинофилия		редки	
	Тромбоцитопения		редки	редки
	Тромбоцитопенична пурпура			редки
	Апластична анемия			с неизвестна честота
	Хемолитична анемия			много редки
	Костномозъчна недостатъчност			много редки
	Левкопения			много редки
	Агранулоцитоза			много редки
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция		редки	
	Свръхчувствителност		редки	много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалиемия	нечести		много често
	Хиперурикемия	редки		често
	Хипонатриемия	редки	редки	често
	Хиперкалиемия		нечести	
	Хипогликемия (при пациенти с диабет)		редки	
	Хипомагнезиемия			често
	Хиперкалциемия			редки
	Хипохлоремична алкалоза			много редки
	Понижен апетит			често
	Хиперлипидемия			много редки
	Хипергликемия			редки
	Недостатъчен контрол на захарния диабет			редки
Психични нарушения	Безпокойство	нечести	редки	
	Депресия	редки	нечести	редки
	Безсъние	редки	нечести	
	Нарушения на съня	редки		
Нарушения на нервната система	Замайване	често	нечести	редки
	Синкоп	нечести	нечести	
	Парестезия	нечести		
	Сънливост		редки	
	Главоболие			



Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Референтен лекарствен продукт, съдържащ фиксирана дозова комбинация от телмисартан и HCTZ	Telmisartan ¹	HCTZ
Нарушения на очите	Нарушения на зрението	редки	редки	редки
	Замъглено виждане	редки		
	Остра закритоъгълна глаукома			с неизвестна честота
	Хороидален излив			с неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Световъртеж	нечести	нечести	
Сърдечни нарушения	Тахикардия	нечести	редки	
	Аритмии	нечести		редки
	Брадикардия		нечести	
Съдови нарушения	Хипотония	нечести	нечести	
	Ортостатична хипотония	нечести	нечести	чести
	Некротизиращ васкулит			много редки
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения	Диспнея	нечести	нечести	
	Респираторен дистрес	редки		много редки
	Пневмонит	редки		много редки
	Белодробен оток	редки		много редки
	Кашлица		нечести	
	Интерстициална белодробна болест		много редки ^{1,2}	
	Остър респираторен дистрес синдром (ОРДС) (вж. точка 4.4)			много редки
Стомашно- чревни нарушения	Диария	нечести	нечести	чести
	Сухота в устата	нечести	редки	
	Флатуленция	нечести	нечести	
	Коремна болка	редки	нечести	
	Запек	редки		редки
	Диспепсия	редки	нечести	
	Повръщане	редки	нечести	чести
	Гастрит	редки		
	Коремна дискомфорт		редки	редки
	Гадене			чести
	Панкреатит			много редки
Хепатобилиарни нарушения	Нарушена чернодробна функция/ чернодробно нарушение	редки ²	редки ²	
	Жълтеница			редки
	Холестаза			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангиоедем (включително с летален изход)	редки	редки	
	Еритем	редки	редки	
	Пруритус	редки	нечести	



Системо- органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота		
		Референтен лекарствен продукт, съдържащ фиксирана дозова комбинация от телмисартан и HCTZ	Telmisartan ^a	HCTZ
	Обрив	редки	нечести	чести
	Хиперхидроза	редки	нечести	
	Уртикария	редки	редки	чести
	Екзема		редки	
	Лекарствен обрив		редки	
	Токсичен кожен обрив		редки	
	Лупус-подобен синдром			много редки
	Реакция на фоточувствителност			редки
	Токсична епидермална некролиза			много редки
	Еритема мултиформе			с неизвестна честота
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Болки в гърба	нечести	нечести	
	Мускулни спазми (крампи в крака)	нечести	нечести	с неизвестна честота
	Миалгия	нечести	нечести	
	Артралгия	редки	редки	
	Болка в крайник (болка в крака)	редки	редки	
	Болки в сухожилията (тендинит-подобни симптоми)		редки	
	Системен лупус еритематодес	редки ¹		много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Бъбречно увреждане		нечести	с неизвестна честота
	Остра бъбречна недостатъчност		нечести	нечести
	Глюкозурия			редки
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	нечести		чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гръдния кош	нечести	нечести	
	Грипоподобно заболяване	редки	редки	
	Болка	редки		
	Астения (слабост)		нечести	с неизвестна честота
	Пирексия			с неизвестна честота
Изследвания	Повишена пикочна киселина в кръвта	нечести	редки	
	Повишен креатинин в кръвта	редки	нечести	
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	редки	редки	
	Повишени чернодробни ензими	редки	редки	
	Понижен хемоглобин		редки	



¹ на база на постмаркетинговия опит

² За допълнителна информация вижте подточките по-долу.

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

Описание на избрани нежелани реакции

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

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

Сепсис

В проучването PROfESS е наблюдавана повишена честота на възникване на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е открито случайно или да е свързано с механизъм, който не е познат за момента (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

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

Немеланомен рак на кожата:

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

Интестинален ангиодем

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: + 359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозирането на телмисартан при хора. Не е установено до каква степен НСТЗ 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 НСТЗ се свързва с намаляване на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия) и хиповолемия, дължаща се на ексцесивната диуреза. Най-честите симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или акцентуирана аритмия, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

Лечение

Телмисартан не се отделя при хемофилтрация и не се диализира. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо.



Овластяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да допринесе при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и бързо да се приложат солеви и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер (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.

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

HCTZ е тиазиден диуретик. Механизмът, по който тиазидните диуретици постигат антихипертензивния си ефект, не е напълно изяснен. Тиазидите оказват въздействие върху механизмите на реабсорбция на електролити в бъбречните тубули, като директно повишават екскрецията на натрий и хлор в приблизително еквивалентни количества. Диуретичното действие на HCTZ намалява плазмения обем, повишава активността на ренин в плазмата, 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, блокирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, води до обратен ефект по отношение на загубата на калий, която се дължи на тези диуретици. При прилагане на HCTZ началото на диурезата е след 2 часа, като пик на ефекта се наблюдава след около 4 часа и персистира в продължение на приблизително 6-12 часа.

Фармакодинамични ефекти

Лечение на есенциална хипертония

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечението и се



поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза (съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 mg и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания).

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

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект.

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

Клинична ефикасност и безопасност

Профилактика на сърдечно-съдови инциденти

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

Пациентите са рандомизирани в една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg ($n=8542$); рамиприл 10 mg ($n=8576$) или комбинация от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg ($n=8502$), 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 (коэффициент на риск 1,03, 95% доверителен интервал 0,85 –1,24).

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

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не дава допълнителна полза спрямо самостоятелната терапия с рамиприл или телмисартан. Сърдечно-съдовата смъртност 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 рамките 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 Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за 19 крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. 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. Като сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.



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

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

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулативно $\geq 50\,000$ mg) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ($\sim 25\,000$ mg) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ($\sim 100\,000$ mg) (вж. също точка 4.4).

Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

Абсорбция

Телмисартан: Пиковите концентрации на телмисартан се постигат в рамките на 0,5 – 1,5 часа след перорален прием. Абсолютната бионаличност на телмисартан в дози 40 mg и 160 mg е съответно 42% и 58%. Храната леко снижава бионаличността на телмисартан като редуцията 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 приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан е приложен на гладно или с храна. Не се очаква слабата редукция в AUC да предизвика редукция в терапевтичната ефикасност. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

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

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини ($> 99,5\%$), главно с албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение е около 500 l.

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

Биотрансформация

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



Хидрохлоротиазид не се метаболизира при хора.

Елиминиране

Телмисартан: Както след интравенозно, така и след перорално приложение на ^{14}C белязан телмисартан, по-голямата част от приетата доза ($> 97\%$) се елиминира с изпражненията чрез билиарна екскреция. В урината се откриват само незначителни количества.

Тоталния плазмен клирънс на телмисартан след перорално приложение е $> 1\,500\text{ ml/min}$. Терминалният полуживот на елиминиране е повече от 20 часа.

НСТЗ 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 НСТЗ е 10 – 15 часа.

Линейност/нелинейност

Телмисартан: фармакокинетиката на перорално приложения телмисартан с дози от 20 – 160 mg е нелинейна, като се наблюдава непропорционално повишение на плазмените концентрации (Стахи AUC) с повишаване на дозата. Телмисартан не кумулира значително в плазмата при повторно приложение.

Хидрохлоротиазид показва линейна фармакокинетика.

Фармакокинетика при специфични популации

Старческа възраст

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

Пол

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

Бъбречни увреждания

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

Чернодробни увреждания

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност с едновременно приложение на телмисартан и НСТЗ 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 няма да повлияят на използването за терапевтични цели при човека.



Токсикологичните находки, добре познати от предклиничните проучвания на инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и блокери на ангиотензин II рецепторите са: намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), повишена активност на плазмения ренин, хипертрофия/хиперплазия на юкстагломеруларните клетки и увреждане на стомашната лигавица. Стомашните лезии могат да бъдат предотвратени/ограничени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор и групови жилища за животните. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. Счита се, че тези находки се дължат на фармакологичната активност на телмисартан. Не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

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

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сорбитол (E420)
Натриев хидроксид
Повидон 25
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC/Al блистер в картонена опаковка.

Размер на опаковките: 14, 28, 30, 56, 84, 90 или 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k. s.,
U kabelovny 130
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20130334

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

Дата на първо разрешаване: 14.10.2013 г.
Дата на последно подновяване: 09.04.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03.04.2026 г.

