

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20240296/97
Разрешение №	68723-7
МА/МР -	30-04-2025
Одобряване №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Толмидуо 40 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Толмидуо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Tolmiduo 40 mg/1.5 mg modified-release tablets

Tolmiduo 80 mg/1.5 mg modified-release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Толмидуо 40 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 40 mg телмисартан (*telmisartan*) и 1,5 mg индапамид (*indapamide*).

Толмидуо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 80 mg телмисартан (*telmisartan*) и 1,5 mg индапамид (*indapamide*).

Помощни вещества с известно действие:

Толмидуо 40 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 89,02 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

Толмидуо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 146,02 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с изменено освобождаване

Толмидуо 40 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Двуслойни, двойноизпъкнали, продълговати таблетки. Единият слой на таблетката е оранжев, на петна. Другият слой на таблетката е бял до кафеникаво жълтеникаво бял, на петна, маркиран с T11.

Размери на таблетката: приблизително 18 mm x 8 mm.

Толмидуо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване

Двуслойни, двойноизпъкнали, продълговати таблетки. Единият слой на таблетката е кафеникаво жълт, на петна. Другият слой на таблетката е бял до кафеникаво жълтеникаво бял, на петна, маркиран с T12.

Размери на таблетката: приблизително 18 mm x 8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Толмидуо е показан за лечение на есенциална хипертония като заместителна терапия при възрастни пациенти, адекватно контролирани с телмисартан и индапамид, прилагани едновременно в същите дози както в комбинацията, но като отделни таблетки.



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Толмидуо е една таблетка веднъж дневно.
Комбинацията с фиксирани дози не е подходяща за начална терапия.

Преди преминаването към Толмидуо, пациентите трябва да бъдат контролирани с постоянни дози от монокомпонентите, приемани по същото време. Дозата Толмидуо трябва да се основава на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на преминаване към комбинацията.

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Толмидуо е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) (вж. т. 4.3). Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане, но тиазидните и свързаните с тях диуретици са напълно ефикасни само когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена.

Чернодробно увреждане

Толмидуо е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. т. 4.3).
При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, дозировката Толмидуо не трябва да надвишава $40 \text{ mg}/1,5 \text{ mg}$ (вж. т. 4.4).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст, но стойностите на плазмения креатинин трябва да се интерпретират в зависимост от възрастта, теглото и пола. Пациенти в старческа възраст могат да бъдат лекувани с Толмидуо, когато бъбречната функция е нормална или само минимално увредена.

Педиатрична популация

Толмидуо не се препоръчва при деца и юноши на възраст под 18 години.
Безопасността и ефикасността на Толмидуо не са установени при тези популации.

Начин на приложение

Толмидуо таблетки с изменено освобождаване са предназначени за еднократно дневно перорално приложение, за предпочитане сутрин, и трябва да се приемат цели с течност, със или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към други сулфонамиди, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Втори и трети триместър от бременността (вж. т. 4.4 и т. 4.6).
- Тежко чернодробно увреждане или чернодробна енцефалопатия.
- Тежко бъбречно увреждане.
- Хипокалиемия.
- Жлъчни обструктивни нарушения.
- Едновременната употреба на телмисартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или бъбречно увреждане ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (вж. т. 4.5 и т. 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 се диагностицира бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Телмисартан/индапамид 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 намален чернодробен клирънс на телмисартан. Телмисартан/индапамид трябва да се използва само с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Чернодробна енцефалопатия

Когато чернодробната функция е увредена, тиазид-подобните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия, която може да прогресира до чернодробна кома, особено в случай на електролитен дисбаланс. Ако това настъпи, приложението на телмисартан/индапамид трябва да се спре незабавно.

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.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза на телмисартан, може да се появи при пациенти с тежък натриев дефицит или намален обем на циркулиращата кръв при мощна диуретична терапия, диета с ограничено приемане на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на телмисартан/индапамид. Натриевият и/или обемен дефицит трябва да бъде коригиран преди започване на лечение с телмисартан/индапамид.

Бъбречно увреждане и трансплантация на бъбрек

Когато телмисартан се използва при пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодично проследяване на серумните нива на калий и креатинин. Няма натрупан опит по отношение на употребата на телмисартан/индапамид при пациенти, прекарвали наскоро бъбречна трансплантация.

Бъбречна функция и диуретици

Тиазидните и тиазид-подобните диуретици са напълно ефективни, само когато бъбречната функция е нормална или минимално увредена (плазмени нива на креатинина под стойността от 25 mg/l, т.е. 220 μ mol/l за възрастни). При хората в старческа възраст стойността на плазмените креатининови нива трябва да се интерпретира, като се отчитат влиянието на възрастта, теглото и пола на пациента.

Вторичната хиповолемия в резултат на загубата на вода и натрий, индуцирана от диуретика в началото на лечението, причинява понижаване на гломерулната филтрация. Вследствие на това може да настъпи повишение на нивата на уреята и креатинина. Тази транзиторна функционална бъбречна недостатъчност няма нежелани последствия при пациентите с нормална бъбречна функция, но може да влоши съществуваща бъбречна недостатъчност.



Интестинален ангиоедем

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

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

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

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

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациентите, чиито съдов тонус и бъбречна функция са в зависимост най-вече от дейността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или основно бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречните артерии), лечението с лекарствени продукти, повлияващи тази система, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия, или рядко с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

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

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни средства

При тези пациенти може да настъпи хипогликемия при лечение с телмисартан. Поради това при тези пациенти трябва да се обмисли подходящо проследяване на кръвната захар; може да е необходимо коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните средства, когато е показано.

Фоточувствителност

Случаи на реакции на фоточувствителност са съобщени при тиазиди и тиазид-подобни диуретици (вж. т. 4.8). Ако по време на лечението се появят реакции на фоточувствителност, се препоръчва прекратяване на лечението. Ако повторното приемане на диуретика се счете за необходимо, се препоръчва изложените на светлина части да бъдат защитени от слънце или изкуствени UVA.

Воден и електролитен баланс

Серумен натрий

Серумният натрий трябва да се определи преди започване на лечението, а след това на редовни интервали по време на лечението. Понижението на натриевите нива може първоначално да е асимптоматично и затова е необходимо редовно изследване. То трябва да е по-често при пациенти в старческа възраст и при пациенти с цироза (вж. т. 4.8 и т. 4.9). Всяко лечение с диуретици може да предизвика хипонатриемия, понякога с много сериозни последици. Хипонатриемия с хиповолемия може да бъде отговорна за дехидратация и ортостатична



хипотония. Едновременната загуба на хлорни йони, може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слабо изразени.

Серумен калий

Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, може да причини хиперкалиемия.

При пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калий, и/или при пациенти със съпътстващи събития, хиперкалиемията може да бъде фатална.

Преди да се обмисли едновременната употреба на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, трябва да се оцени съотношението полза/риск.

Основните рискови фактори за хиперкалиемия, които трябва да се имат предвид, са:

- Захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години).
- Комбинация с един или повече други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или калиеви добавки. Лекарствени продукти или терапевтични класове лекарствени продукти, които могат да провокират хиперкалиемия, са заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни събития, по-специално дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на бъбречното състояние (напр. инфекциозни заболявания), клетъчен лизис (напр. остра исхемия на крайниците, рабдомиолиза, обширна травма).

Препоръчва се внимателно проследяване на серумния калий при рискови пациенти (вж. т. 4.5).

Хипокалиемия

Изчерпването на калия и развитието на хипокалиемия е основният риск при тиазидните и тиазид-подобните диуретици. Хипокалиемията може да причини мускулни нарушения.

Съобщени са случаи на рабдомиолиза, главно в контекста на тежка хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия (< 3,4 mmol/l) трябва да се предотврати при определени рискови групи като хора в старческа възраст, хора с недोхранване и/или приемащи множество лекарства, пациенти с цироза с оток и асцит, исхемична болест на сърцето и пациенти със сърдечна недостатъчност. В такива случаи хипокалиемията повишава сърдечната токсичност на дигиталисовите препарати и риска от аритмия.

Пациентите с удължен QT интервал също са с повишен риск, независимо от това дали произходът е конгенитален или ятрогенен. Хипокалиемията, както и брадикардията е предразполагащ фактор за поява на тежки аритмии и по специално потенциално фаталните *torsades de pointes*.

По-често мониториране на плазмените нива на калия се изисква при всички по-горе посочени случаи. Първото определяне на плазмените нива на калия трябва да се извърши през първата седмица след началото на лечението.

Ако се открие хипокалиемия, е необходима нейната корекция. Хипокалиемия, установена заедно с ниска серумна концентрация на магнезий, може да не се повлияе от лечението, освен ако серумният магнезий не бъде коригиран.

Плазмен магнезий

Доказано е, че тиазидите и техните аналози, включително индапамид, повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия (вж.т. 4.5 и т. 4.8).

Серумен калций

Тиазидни и тиазид-подобните диуретици могат да понижат уринната екскреция на калций и да



причинят леко и преходно повишение на плазмените нива на калция. Изявената хиперкалциемия може да се дължи на предшестваш недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. Лечението трябва да се спре преди да се изследва функцията на паратиреоидната жлеза.

Кръвна захар

Проследяването на кръвната глюкоза е важно при диабетици, особено на фона на хипокалиемия.

Пикочна киселина

При хиперурикемични пациенти може да е повишена склонността към подагрозни пристъпи.

Етнически различия

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

Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват остро понижение на зрителната острота или очна болка, и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до перманентна загуба на зрението. Първоначалното лечение е да се прекрати приемът на лекарствения продукт, колкото се може по-бързо. Ако не се постигне контрол върху вътреочното налягане, трябва да се имат предвид своевременно медицинско или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома могат да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

Други

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

Лактоза

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

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Свързани с телмисартан

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава повишаване на медианата на пиковата плазмена концентрация на дигоксин (49%) и най-ниската плазмена концентрация (20%) на дигоксин. Когато се започва лечението с телмисартан, коригира се дозата или се прекратява лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Както при други лекарствени продукти, действащи върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон, телмисартан може да провокира хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Рискът може да се



повиши в случай на комбинирано лечение с други лекарствени продукти, които също могат да провокират хиперкалиемия (заместители на солта, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм).

Появата на хиперкалиемия зависи от свързани рискови фактори. Рискът се увеличава в случай на горепосочените комбинации от лечения. Рискът е особено висок при комбинация с калий-съхраняващи диуретици и при комбиниране със заместители на солта, съдържащи калий. Комбинацията с АСЕ инхибитори или НСПВС, например, представлява по-малък риск, при условие че се спазват стриктно предпазните мерки при употреба.

Не се препоръчва едновременна употреба

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Рецепторните антагонисти на ангиотензин II, като телмисартан, намаляват загубата на калий, предизвикана от диуретици. Калий-съхраняващи диуретици, напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта могат да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако едновременната употреба е показана поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и с често проследяване на серумния калий.

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. Ако тази комбинация е от съществено значение, се препоръчва внимателно проследяване на серумните литиеви нива по време на едновременно приложение.

Едновременна употреба, изискваща предпазни мерки

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

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

При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното прилагане на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени средства, които инхибират цикло-оксигеназата, може да има като резултат по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Затова, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани, като под внимание трябва да се вземе и проследяването на бъбречната функция след започване на съпътстващата терапия и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC₀₋₂₄ и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици като фуросемид (бримков диуретик) и хидрохлоротиазид (тиазиден диуретик) може да доведе до обемен дефицит и до риск от хипотония при започване на терапия с телмисартан.

Едновременна употреба, която трябва да се имат предвид

Други антихипертензивни средства



Ефектът на понижаване на кръвното налягане на телмисартан може да се увеличи при едновременна употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Данни от клинични изпитвания показват, че двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани реакции като хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение с употребата на един лекарствен продукт, действащ върху РААС (вж. т. 4.3, т. 4.4 и т. 5.1).

Въз основа на техните фармакологични свойства може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да потенцират хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин. Освен това, ортостатичната хипотония може да се влоши от алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресанти.

Кортикостероиди (системно приложение)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

Свързани с индапамид

Не се препоръчва едновременна употреба

Литий

Повишаване на плазмените нива на литий с признаци на предозиране както при безсолна диета (редукция на екскрецията на лития с урината). Ако, обаче, употребата на диуретици е необходима, се изискват строго мониториране на плазмените нива на литий и корекция на дозата му.

Едновременна употреба, изискваща предпазни мерки

Лекарства, индуциращи *torsades de pointes* като следните, но не само:

- клас Ia антиаритмични средства (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид);
- клас III антиаритмични средства (амиодарон, соталол, дофетилид и ибутилид, бретилиум);
- някои антипсихотични средства:
 - фенотиазини (напр. хлорпромазин, циаемеазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (напр. амисулприд, сулпирид, султоприд, тиаприд),
 - бутирофенони (напр. дроперидол, халоперидол);
 - други антипсихотични средства (напр. пимозид);
 - други вещества (напр. бепридил, цизаприд, дифеманил, интравенозен еритромицин, халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин, интравенозен винкамин, метадон, астемизол, терфенадин).

Повишен риск от камерни аритмии, особено *torsades de pointes* (хипокалиемията е рисков фактор).

Да се следи за поява на хипокалиемия и да се коригира, ако е необходимо, преди започване на комбинацията телмисартан/индапамид. Препоръчва се клинично проследяване, както и проследяване на плазмените електролити и ЕКГ мониториране.

Да се използват вещества, които нямат недостатъка да причиняват *torsades de pointes* при наличие на хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (системно приложение), включително селективни инхибитори или високи дози ацетилсалицилова киселина (3 g/ден)

Възможно понижаване на антихипертензивния ефект на индапамид. Риск от остра бъбречна недостатъчност при дехидратирани пациенти (понижение на гломерулната филтрация). Пациентът трябва да е добре хидратиран и да се мониторира бъбречната функция от началото



на лечението.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (Angiotensin Converting Enzyme, ACE)

Когато се започва лечение с ACE инхибитор, при наличие на натриев дефицит (специално при пациенти със стеноза на бъбречната артерия), има риск от внезапна поява на хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност.

При хипертония, когато предхождащото диуретично лечение може да доведе до натриев дефицит, е необходимо:

- или да спрете диуретика 3 дни преди започване на лечение с ACE инхибитора и да започнете отново калий губещия диуретик, ако е необходимо,
- или да започнете с ниска начална доза от ACE инхибитора и да я повишавате постепенно.

При застойна сърдечна недостатъчност трябва да се започне с много ниска доза ACE инхибитор по възможност след понижаване на дозата на съпътстващия калий губещ диуретик. При всички случаи да се проследява бъбречната функция (креатинин в плазмата) през първите седмици от лечението с ACE инхибитор.

Други вещества, причиняващи хипокалиемия: амфотерицин В (i.v. приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (системно приложение), тетракозактид, стимулиращи лаксативи

Повишен риск от хипокалиемия (адитивен ефект).

Проследяване на плазмените калиевите нива и корекция, ако е необходима. Особено внимание е необходимо в случаи на съпътстващо лечение с дигиталис. Трябва да се използват нестимулиращи лаксативи.

Баклофен

Наблюдаван е повишен антихипертензивен ефект.

Пациентът трябва да е добре хидратиран; да се мониторира бъбречната функция от началото на лечението.

Дигиталисови препарати

Хипокалиемията и/или хипомагнезиемията предразполагат към дигиталисова токсичност.

Да се мониторира плазмения калий, магнезий и ЕКГ и, ако е необходимо, лечението да бъде коригирано.

Едновременна употреба, изискваща специално внимание

Алопуринол

Едновременното лечение с индапамид може да увеличи честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.

Едновременна употреба, която трябва да се имат предвид

Калий-съхраняващи диуретици (амилорид, спиронолактон, триамтерен)

Докато тези комбинации са полезни при някои пациенти, хипокалиемия или хиперкалиемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност или диабет) може да се появи въпреки това. Плазмените калиеви нива и ЕКГ трябва да се проследяват и да се преразгледа лечението, ако е необходимо.

Метформин

Повишен е рискът от поява на лактатна ацидоза, индуцирана от метформин, дължаща се на възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с приложението на диуретици, особено по-специално бримкови диуретици. Да не се използва метформин, когато плазмените нива на креатинина превишават 15 mg/l (135 µmol/l) при мъже и 12 mg/l (110 µmol/l) при жени.



Йод-съдържащи контрастни вещества

На фона на дехидратация, причинена от диуретици, съществува повишен риск от настъпването на остра бъбречна недостатъчност, особено когато се използват високи дози йод-съдържащи контрастни вещества.

Трябва да се извърши рехидратация преди да се прилагат йод-съдържащи съединения.

Имипрамин-подобни антидепресанти, невролептици

Антихипертензивен ефект и повишен риск от поява на ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Калций (соли)

Има риск от хиперкалциемия поради пониженото елиминиране на калций с урината.

Циклоспорин, такролимус

Има риск от повишаване на креатинина без промяна в нивата на циклоспорин в кръвообращението, дори когато няма изчерпване на вода/натрий.

Кортикостероиди, тетракозактид (системно приложение)

Намален антихипертензивен ефект (задръжка на вода/натрий поради ефектите на кортикостероидите).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ангиотензин II-рецепторни блокери (АРБ) не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АРБ е противопоказана по време на втория и третия триместър от бременността (вж. т. 4.3 и т. 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. т. 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. Тъй като няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. т. 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. т. 4.3 и т. 4.4).

Липсват или има ограничени данни (за изхода при по-малко от 300 случая на бременности) за употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър от бременността може да намали обема на плазмата в майчиния организъм,



както и утероплацентарното кръвообращение, което може да причини и фетоплацентарна исхемия и забавяне в растежа.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивната токсичност (вж. т. 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на индапамид по време на бременност.

Кърмене

Употребата на Толмидуо не се препоръчва по време на кърмене.

Поради липсата на данни относно употребата на телмисартан по време на кърмене, приемът на телмисартан не се препоръчва, а се предпочита алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородено или недоносено бебе.

Има недостатъчна информация за екскрецията на индапамид/метаболитите му в кърмата. Могат да се появят свръхчувствителност към сулфонамидните производни и хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид е тясно свързан с тиазидните диуретици, които по време на кърмене се асоциират с намаляване или дори преустановяване на кърмата.

Фертилитет

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

Проучванията за репродуктивна токсичност не показват ефект на индапамид върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. т. 5.3). Не се очакват ефекти върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Телмисартан/индапамид може да предизвика различни реакции във връзка с понижението на кръвното налягане в отделни случаи, особено в началото на лечението. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че може да се появи замайване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Свързани с телмисартан

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които могат да се появят рядко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), и остра бъбречна недостатъчност.

Общата честота на нежеланите реакции, съобщени при телмисартан, обикновено е сравнима с тази при плацебо (41,4 % спрямо 43,9 %) в контролирани проучвания при пациенти, лекувани за хипертония. Честотата на нежеланите реакции не е свързана с дозата и не показва корелация с пола, възрастта или расата на пациентите. Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост, е в съответствие с този, получен при пациенти с хипертония.

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са натрупани от контролирани клинични проучвания при пациенти, лекувани за хипертония и от постмаркетингови съобщения. Списъкът също така взема предвид сериозните нежелани реакции и нежеланите реакции, водещи до прекъсване на лечението, докладвани в три клинични дългосрочни проучвания, включващи 21 642 пациенти, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост в продължение на дълго време години.



Свързани с индапамид

Най-често съобщаваните нежелани реакции са хипокалиемия, реакции на свръхчувствителност, главно дерматологични, при лица с предразположеност към алергични и астматични реакции и макулопапулозни обриви.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са определени според честотата на възникване, съгласно следната класификация:

- Много чести ($\geq 1/10$);
- Чести ($\geq 1/100 < 1/10$);
- Нечести ($\geq 1/1\,000 < 1/100$);
- Редки ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$);
- Много редки ($< 1/10\,000$);
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

MedDRA Системо-органични класове	Нежелани реакции	Честота	
		Телмисартан	Индапамид
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища, включително цистит	Нечести	–
	Инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит	Нечести	–
	Сепсис включително с фатален изход ¹	Редки	–
Нарушения на кръвоносната и лимфната система	Анемия	Нечести	–
	Еозинофилия	Редки	–
	Тромбоцитопения	Редки	Много редки
	Агранулоцитоза	–	Много редки
	Апластична анемия	–	Много редки
	Хемолитична анемия	–	Много редки
	Левкопения	–	Много редки
Нарушения на имунната система	Анафилактична реакция	Редки	–
	Свръхчувствителност	Редки	–
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалиемия	Нечести	–
	Хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)	Редки	–
	Хиперкалциемия	–	Много редки
	Хипокалиемия	–	Чести
	Хипонатриемия (вж. т. 4.4.)	–	Нечести
	Хипохлоремия	–	Редки
	Хипомагнезиемия	–	Редки
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	–
	Депресия	Нечести	–
	Безпокойство	Редки	–
Нарушения на	Сънливост	Редки	–



нервната система	Умора	–	Редки
	Главоболие	–	Редки
	Парестезия	–	Редки
	Синкоп	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Нарушение на зрението	Редки	–
	Късогледство	–	С неизвестна честота
	Замъглено зрение	–	С неизвестна честота
	Хороидален излив	–	С неизвестна честота
	Остра закритоъгълна глаукома	–	С неизвестна честота
	Увреждане на зрението	–	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Вертиго	Нечести	Редки
Сърдечни нарушения	Брадикардия	Нечести	–
	Тахикардия	Редки	–
	Аритмия	–	Много редки
	<i>Torsade de pointes</i> (потенциално фатални) (вж. т. 4.4 и т. 4.5)	–	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Хипотония ²	Нечести	Много редки
	Ортостатична хипотония	Нечести	–
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея	Нечести	–
	Кашлица	Нечести	–
	Интерстициална белодробна болест ⁴	Много редки	–
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка	Нечести	–
	Диария	Нечести	–
	Диспепсия	Нечести	–
	Флатуленция	Нечести	–
	Повръщане	Нечести	Нечести
	Стомашен дискомфорт	Редки	–
	Дисгеузия	Редки	–
	Сухота в устата	Редки	Редки
	Гадене	–	Редки
	Запек	–	Редки
	Панкреатит	–	Много редки
	Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение ³	Редки	Много редки
Хепатобилиарни нарушения	Вероятност за поява на чернодробна енцефалопатия при известна чернодробна недостатъчност (вижте т. 4.3 и т. 4.4)	–	С неизвестна честота
	Хепатит	–	С неизвестна честота
	Хепатит	–	С неизвестна честота
Нарушения на	Макулопапулозни обриви	–	Чести



кожата и подкожната тъкан	Реакции на свръхчувствителност	–	Чести
	Пруритус	Нечести	–
	Хиперхидроза	Нечести	–
	Обрив	Нечести	–
	Пурпура	–	Нечести
	Екзема	Редки	–
	Еритема	Редки	–
	Лекарствен обрив	Редки	–
	Токсичен кожен обрив	Редки	–
	Ангиедем (също и с фатален изход за телмисартан)	Редки	Много редки
	Уртикария	Редки	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	–	Много редки
	Синдром на Stevens-Johnson	–	Много редки
	Реакции на фоточувствителност (вж. т. 4.4)	–	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно- скелетната система, съединителната тъкан и костите	Болка в гърба (напр. ишиас)	Нечести	–
	Мускулни спазми	Нечести	С неизвестна честота
	Миалгия	Нечести	С неизвестна честота
	Артралгия	Редки	–
	Болка в крайник	Редки	–
	Болка в сухожилията (симптоми, подобни на тендинит)	Редки	–
	Мускулна слабост	–	С неизвестна честота
	Рабдомиолиза	–	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Възможно влошаване на съществуващ остър дисеминиран лупус еритематодес	–	С неизвестна честота
	Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност	Нечести	–
Нарушения на възпроизво- дителната система и гърдата	Бъбречна недостатъчност	–	Много редки
	Еректилна дисфункция	–	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Гръдна болка	Нечести	–
	Астения (слабост)	Нечести	–
	Грипоподобно заболяване	Редки	–
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта	Нечести	–
	Понижен хемоглобин	Редки	–
	Повишени нива на пикочна киселина в кръвта	Редки	С неизвестна честота
	Повишени нива на чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота
	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта	Редки	–
	ЕКГ удължен QT-интервал (вж.	–	С неизвестна честота



	т. 4.4 и т. 4.5)		честота
	Повишени нива на кръвна захар (вж. т. 4.4)	–	С неизвестна честота

1, 2, 3, 4: за допълнителни описания, моля, вижте подраздел „Описание на избрани нежелани реакции“

Описание на избрани нежелани реакции

По време на проучванията фаза II и III, сравняващи индапамид 1,5 mg с 2,5 mg, анализите на плазмения калий са показали дозозависим ефект от индапамид:

- Индапамид 1,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 10% от пациентите и <3,2 mmol/l при 4% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,23 mmol/l.
- Индапамид 2,5 mg: плазмен калий <3,4 mmol/l е наблюдаван при 25% от пациентите и <3,2 mmol/l при 10% от пациентите след 4 до 6 седмици лечение. След 12 седмично лечение, средното понижение на плазмения калий е било 0,41 mmol/l.

Сепсис

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

Хипотония

Тази нежелана реакция се съобщава като честа при пациенти с контролирано кръвно налягане, които са били лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост в допълнение към стандартното лечение.

Нарушена чернодробна функция/чернодробно нарушение

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

Интерстициална белодробна болест

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

Интестинален ангиоедем

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозиране при хора.



Симптоми

Свързани с телмисартан

Най-явните проявления на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия; има съобщения и за брадикардия, замаяност, повишаване на нивата на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

Свързани с индапамид

За индапамид е доказано, че не е токсичен в доза до 40 mg, т.е. 27 пъти по-висока от терапевтичната доза. Признаците на остра интоксикация се изразяват под формата на водно-електролитен дисбаланс (хипонатриемия, хипокалиемия). Клинично се манифестират с гадене, повръщане, хипотония, гърчове, вертиго, замаяност, обърканост, полиурия или олигурия, възможно до степен на анурия (поради хиповолемия).

Лечение

Свързани с телмисартан

Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, а лечението трябва да е симптоматично и поддържащо. Терапевтичните мерки зависят от времето на приемане, както и вида 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 креатинина. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

Свързани с индапамид

Началните мерки включват бързо елиминиране на погълнатото вещество(а) чрез стомашна промивка и/или приложение на активен въглен, последвано от възстановяване на водното/електролитното равновесие до норма в специализирано заведение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Активни вещества, действащи на ренин-ангиотензиновата система, ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ) и диуретици, АТС код: C09DA07.

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен (тип AT₁) антагонист. Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани AT- рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Плазмените нива на алдостерон се понижават от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (киназа II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани събития.

При здрави доброволци дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24



часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

Индапамид е сулфонамидно производно, фармакологично е сроден с диуретиците от групата на тиазидите, които инхибират абсорбцията на натрий в кортикалния дилуционен сегмент на тубулите. Индапамид повишава уринната екскреция на натрий и хлориди и в по-малка степен екскрецията на калий и магнезий, като по този начин увеличава отделянето на урина и осъществява антихипертензивно действие.

Свързани с телмисартан и индапамид

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на телмисартан и индапамид, използвани в комбинация, са оценени при пациенти с есенциална хипертония. Резултатите показват, че едновременното приложение на телмисартан и индапамид е значително по-ефикасно по отношение на понижението на кръвното налягане, отколкото монотерапията с телмисартан или индапамид. Като цяло резултатите от клиничните изпитвания показват, че комбинираното лечение с телмисартан и индапамид не повишава риска от нежелани реакции в сравнение с монотерапията или с други класове антихипертензивни средства.

Свързани с телмисартан

Клинична ефикасност и безопасност

След първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане се постига в общия случай за 4 до 8 седмици след започването на лечението, и се поддържа при продължителна терапия.

Антихипертензивният ефект се поддържа в течение на 24 часа след приемане и включва последните 4 часа преди следващата доза, което се установява чрез измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това е потвърдено и от измерванията в момента на максималния ефект и непосредствено преди приема на следващата доза, съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след приема на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания. Има очевидна тенденция за връзка между дозата и времето за възстановяване на изходното систолично кръвно налягане (СКН). В това отношение данните относно диастоличното кръвно налягане (ДКН) са противоречиви.

При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира систоличното и диастоличното кръвно налягане, без да повлиява пулсовата честота. Приносът на диуретичния и натриуретичен ефект на лекарствения продукт към неговата хипотензивна активност все още предстои да бъде определен. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на веществата от други класове антихипертензивни лекарствени продукти (което е установено при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид, и лизиноприл).

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

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

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)



Две големи рандомизирани контролирани проучвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните)) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на таргетни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

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

Свързани с индапамид

В клинични проучвания от фаза II и III прилагането на индапамид като монотерапия показва антихипертензивен ефект, който продължава 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичният ефект е лек.

Антихипертензивната активност на индапамид е свързана с подобряване на артериалния комплайънс и намаляване на артериоларната и общата периферна резистентност.

Индапамид понижава левокамерната хипертрофия.

Терапевтичният ефект на тиазидните и сродните диуретици над определена доза придобива формата на плато, докато нежеланите реакции продължават да се увеличават. Ако лечението не е ефективно, дозата не трябва да се повишава.

Проучвания при кратко-, средно- и дългосрочно приложение на индапамид при пациенти с хипертония показват че индапамид:

- не повлиява върху липидния метаболизъм: триглицериди, холестерол с ниска плътност и холестерол с висока плътност;
- не повлиява върху въглехидратната обмяна, дори при диабетно болни с хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност на телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, намалението на площта под кривата плазмена концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) на телмисартан варира от приблизително 6 % (доза от 40 mg) до приблизително 19% (доза от 160 mg). Друга причина след приложението плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема на гладно или с храна.



Фракцията от индапамид, която се освобождава, се абсорбира бързо и без остатък чрез стомашно-чревния тракт. Храненето слабо повишава скоростта на абсорбция, но не оказва влияние върху количеството на абсорбираното вещество. Пиковите серумни нива след еднократна доза се постигат около 12 часа след приема, повторното въвеждане намалява вариациите в серумните нива между двете дози. Съществува интериндивидуална вариабилност.

Линейност/нелинейност

Не се очаква малкото намаление на AUC да доведе до намаляване на терапевтичната ефикасност на телмисартан. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива на телмисартан. C_{max} и в по-малка степен AUC нараства непропорционално при дози телмисартан над 40 mg.

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 (V_{dss}) е около 500 литра.

Свързването на индапамид с плазмените белтъци е в 79%. Плазменото време на полуживот е 14 до 24 часа (средно 18 часа). Равновесна концентрация се достига след 7 дни. Повторното приложение не води до кумулиране.

Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация до глюкуронида на изходното съединение. Не е доказана фармакологична активност за конюгата.

Елиминирането на индапамид е предимно чрез урината (70% от дозата) и фекално (22%) под формата на неактивни метаболити.

Елиминиране

Телмисартан се характеризира с биекспоненциална отслабваща фармакокинетика с терминален елиминационен полуживот от >20 часа. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и в по-малка степен площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) нарастват непропорционално с дозата. Няма данни за клинично значимо натрупване на телмисартан, приеман в препоръчаната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жени, отколкото при мъже, без значимо влияние върху ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение телмисартан се екскретира почти изцяло с изпражненията, главно като непроменено съединение. Кумулативната екскреция в урината е <1% от дозата. Общият плазмен клирънс (Cl_{tot}) е висок (приблизително 1 000 ml/min) в сравнение с чернодробния кръвен поток (около 1 500 ml/min).

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на две дози телмисартан е оценена като вторична цел при пациенти с хипертония (n = 57) на възраст от 6 до < 18 години след прием на телмисартан 1 mg/kg или 2 mg/kg за четириседмичен период на лечение. Фармакокинетичните цели включват определяне на стационарното състояние на телмисартан при деца и юноши и изследване на различията, свързани с възрастта. Въпреки че проучването е твърде малко за значима оценка на фармакокинетиката на деца под 12-годишна възраст, резултатите като цяло са в съответствие с констатациите при възрастни и потвърждават нелинейността на телмисартан, особено за C_{max} .

Пол

Наблюдавани са разлики в плазмените концентрации на телмисартан, като C_{max} и C_{trough} съответно приблизително 3 и 2 пъти по-висока при жени в сравнение с мъже.

Старческа възраст



Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при пациенти в старческа възраст и лица под 65 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено и тежко бъбречно увреждане се наблюдава удвояване на плазмените концентрации. Въпреки това, по-ниски плазмени концентрации са наблюдавани при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа. Телмисартан се свързва във висока степен с плазмените протеини при пациенти с бъбречна недостатъчност и не може да бъде отстранен чрез диализа. Елиминационният полуживот не се променя при пациенти с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичните параметри на индапамид не се променят при пациенти с увредена бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност на телмисартан до почти 100%. Елиминационният полуживот не се променя при пациенти с чернодробно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В предклинични проучвания за безопасност, дози телмисартан, предизвикващи експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, причиняват намалени параметри на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишен уреен азот и креатинин в кръвта), както и повишен серумен калий при нормотензивни животни. При кучета се наблюдава дилатация и атрофия на бъбречните тубули. Увреждане на стомашната лигавица (ерозия, язви или възпаление) също е наблюдавано при плъхове и кучета. Тези фармакологично-медирирани нежелани ефекти, известни от предклинични проучвания както с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, така и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, са били предотвратени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор.

И при двата вида животни се наблюдава повишена активност на плазмения ренин и хипертрофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломерулни клетки. Тези промени, които са също и класов ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и други ангиотензин II рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинично значение.

Не са наблюдавани ясни доказателства за тератогенен ефект, но 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 при *in vitro* проучвания и няма данни за канцерогенност при плъхове и мишки.

Индапамид е тестван с отрицателен резултат по отношение на мутагенни и канцерогенни свойства.

Най-високите дози индапамид, прилагани перорално на различни животински видове (40 до 8 000 пъти над терапевтичната доза), са показали засилване на диуретичните свойства на лекарството. Основните симптоми на интоксикация по време на проучвания за остра токсичност с индапамид, приложен интравенозно или интраперитонеално, са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация. Проучванията за репродуктивна токсичност на индапамид не показват ембриотоксичност и тератогенност.

Фертилитетът не е нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Лактоза монохидрат
Меглумин
Натриев хидроксид
Повидон К30
Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Натриев стеарилфумарат
Магнезиев стеарат
Хипромелоза
Колоиден безводен силициев диоксид
Карбомери

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC фолио – Al фолио): 10, 30, 60, 90 и 100 таблетки с изменено освобождаване, в кутия.

Блистер (OPA/Al/PVC фолио – Al фолио), календарна опаковка: 14, 28, 56, 84 и 98 таблетки с изменено освобождаване, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Толмидуо 40 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване – Рег.№: 20240296

Толмидуо 80 mg/1,5 mg таблетки с изменено освобождаване – Рег.№: 20240297

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



Дата на първо разрешаване за употреба: 04.11.2024

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

24 Януари 2025

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

