

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

TELSIDAN PLUS 80 mg /12.5 mg, таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 80 mg телмисартан и 12.5 mg хидрохлортиазид

Експципенти со познат ефект:

Една 80 mg /12.5 mg таблета содржи 180.5 mg лактоза монохидрат
За комплетна листа на експципенти, погледнете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети.

TELSIDAN PLUS 80 mg /12.5 mg, таблети

Овални, биконвексни, двослојни, необложени таблети со еден бел до беличаст слој и еден розев слој на кој е втиснато 'L200'. Белиот слој може да има розеви дамки. Големината на таблетата е $16.20 \text{ mm} \pm 0.20 \text{ mm} \times 7.90 \text{ mm} \pm 0.20 \text{ mm} \times 6.30 \text{ mm} \pm 0.40 \text{ mm}$.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

TELSIDAN PLUS се употребува за третман на есенцијална хиертензија.
Фиксната комбинација TELSIDAN PLUS (80 mg телмисартан/12.5 mg хидрохлортиазид), таблети, се употребува кај возрасни пациенти чиј крвен притисок не е соодветно контролиран со примена само на телмисартан.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

TELSIDAN PLUS треба да се дава кај пациенти кај кои со примена на телмисартан не е постигната задоволителна контрола на крвниот притисок. Пред преминување на терапија со фиксната комбинација се препорачува да се направи титрирање на дозата на секоја од двете составни компоненти на препаратот. Кога ќе има клиничка оправданост може да се направи директна замена на монотерапијата со фиксната комбинација.

TELSIDAN PLUS 80 mg /12.5 mg, таблети се аплицира еднаш на ден кај пациенти чиј крвен притисок не е соодветно контролиран со примена само на телмисартан 80 mg.

Специјални популации

Пациенти со бубрежно оштетување

Кај овие пациенти се препорачува повремено следење на реналната функција (видете дел 4.4).

Пациенти со хепатално оштетување

Кај пациенти со благо до умерено хепатално оштетување, дозирањето не треба да примаат доза



повисока од TELSIDAN PLUS 40 mg /12.5 mg, еднаш на ден.
TELSIDAN PLUS е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално оштетување.
Тиазидните диуретици треба внимателно да се употребуваат кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб (дел 4.4).

Постари пациенти

Не се потребни дозни прилагодувања кај постари пациенти.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од употреба на TELSIDAN PLUS кај деца и адолесценти на возраст под 18 години. Не постојат расположливи податоци.

Начин на администрација

Таблетите TELSIDAN PLUS се земаат перорално, еднаш на ден, со многу течност, со или без храна.

Претпазливост која е неопходна пред администрација на лекот

TELSIDAN PLUS таблетите треба да се чуваат во запечатен блистер, поради хигроскопните карактеристики на таблетите. Таблетите треба да се извадат од блистерот непосредно пред администрацијата (видете дел 6.6).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост кон активната супстанција или кон некој од ексципиентите наброени во дел 6.1.
- Преосетливост на други сулфонамиди (хидрохлортиазид е сулфонамид).
- Втор и трет триместар на бременост (секции 4.4 и 4.6).
- Холестаза и опструктивни нарушувања на жолчните патишта.
- Тешка хепатална инсуфициенција.
- Тешка ренална инсуфициенција (клиренс креатинин < 30 ml/min)
- Рефракторна хипокалиемија, хиперкалциемија.

Кај пациенти со дијабетес мелитус или со ренално оштетување (GFR<60 ml/мин) истовремената употреба на TELSIDAN PLUS со производи кои содржат алискирен е контраиндицирана (видете дел 4.5 и 5.1).

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

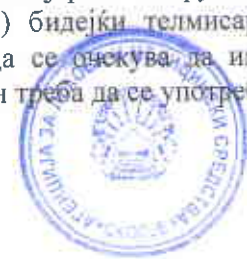
Бременост

За време на бременост не треба да се започнува терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти. Жените кои примаат ваков лек, а кои планираат бременост, треба да ја променат терапијата, со алтернативни антихипертензивни лекови кои имаат потврден безбедносен профил за употреба во бременоста.

Ако е потврдена бременоста, терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и треба да се отпочне со алтернативна антихипертензивна терапија (Дел 4.3 и 4.6).

Хепатални оштетувања

TELSIDAN PLUS не треба да се дава кај пациенти со холестаза, билијарни опструктивни оштетувања или тешка хепатална инсуфициенција (видете дел 4.3) бидејќи телмисартан воглавно се елиминира преку жолчката. Кај овие пациенти може да се очекува да имаат намален хепатален клиренс за телмисартан. Дополнително, телмисартан треба да се употребува



со внимание кај пациенти со нарушена хепатална функција или со прогресивна хепатална болест бидејќи минорните нарушувања на електролитниот баланс или на рамнотежата на тежноти може да доведат до преципитација на хепатална кома. Нема клинички искуства со примена на TELSIDAN PLUS кај пациенти со нарушена хепатална функција.

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од тешка хипотензија и бубрежна инсуфициенција кога пациенти со билатерална стеноза на бубрежната артерија, или стеноза на артерија со еден функционален бубрег се третирани со медицински производи кои влијаат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон.

Ренални оштетувања и трансплантација на бубрег

TELSIDAN PLUS не треба да се употребува кај пациенти со тешко ренално оштетување (клиренс на креатинин <30 ml/мин)(видете дел 4.3). Не постојат искуства за администрација на TELSIDAN PLUS кај пациенти со скорешна бубрежна трансплантација.

Постојат ограничени податоци за употреба на TELSIDAN PLUS кај пациенти со слабо до умерена нарушена бубрежна функција; заради тоа, се препорачува периодично следење на серумските нивоа на калиум, креатинин и мочна киселина. Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите може да се јави азотемија асоцирана со употреба на тиазидни диуретици..

Интраваскуларна хиповолемија

Симптоматска хипотензија, особено после првата доза, може да се јави кај пациенти кои се со намален волумен на крв/ или натриум, поради интензивна диуретична терапија, диетална рестрикција на сол, диареја или повраќање. Овие состојби треба да се корегираат пред администрација на TELSIDAN PLUS .

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен го зголемуваат ризикот од појава на хипотензија, хиперкалиемија и оштетување на реналната функција (вклучително акутна ренална инсуфициенција). Поради тоа, не се препорачува двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (пр. администрација на TELSIDAN PLUS истовремено со АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен) (видете дел 4.5 и 5.1). Ако овој тип на комбинирана терапија мора да се примени, неопходно е третманот да го ординира доктор специјалист со внимателен и постојан мониторинг на бубрежната функција, електролитниот статус и крвниот притисок. Кај пациентите со дијабетска нефропатија, АКЕ-инхибиторите и блокаторите на ангиотензин II рецепторите не треба да се употребуваат истовремено.

Други состојби со стимулација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон

Кај пациенти чиј васкуларен тонус и бубрежна функција зависат предоминантно од активноста на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (пр. пациенти со тешка конгестивна срцева инсуфициенција, или постоечко бубрежно заболување вклучително бубрежна артериска стеноза), терапија со медицински производи кои влијаат на овој систем се асоцирани со акутна хипотензија, хиперазотемија, олигурија или ретко, со акутна бубрежна инсуфициенција (дел 4.8).

Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен алдостеронизам генерално не даваат одговор на антихипертензивните лекови кои функционираат преку инхибиција на системот ренин-ангиотензин. Поради тоа, не се препорачува употреба на лекот TELSIDAN PLUS .

Аортална и митрална валвуларна стеноза, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и со другите вазодилататори, потребно е посебно внимание кај пациенти кои страдаат од



аортна или митрална стеноза, или од опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Ефекти врз метаболизмот и ендокриниот систем

Третманот со тиазиди може да ја наруши толеранцијата на гликоза, додека пак кај дијабетичарите кои примаат инсулин или антидијабетици и телмисартан може да дојде до хипогликемија при терапија со телмисартан. Поради тоа, кај овие пациенти потребен е соодветен мониторинг на гликемијата. Може да биде потребно дозно прилагодување на инсулинот или на антидијабетиците, кога постои соодветна индикација. За време на третманот со тиазиди може да дојде до манифестација на латентниот дијабетес.

Третманот со тиазидни диуретици е асоциран со пораст на нивото на холестерол и триглицериди, но со дозата од 12.5 mg пријавени се минимални ефекти.

Кај некои пациенти кои употребуваат тиазиди може да се јави хиперурикемија или дури и гихт.

Електролитен дисбаланс

Како и при употреба на било кој диуретик, периодично треба да се врши одредување на електролитите во серумот на соодветни временски интервали. Тиазидите, вклучувајќи го и хидрохлоротиазидот, може да предизвикаат дисбаланс на течноста и електролитите (хипокалиемија, хипонатремија и хипохлоремична алкалоза). Предупредувачки знаци и симптоми на електролитен дисбаланс се сува уста, жед, астенија, летаргија, зашеметеност, немир, болка или грчеви во мускулите, мускулна слабост, хипотензија, олигурија, тахикардија и гастроинтестинални нарушувања како гадење и повраќање (видете дел 4.8).

Хипокалиемија

Иако за време на третманот со тиазидни диуретици може да се јави хипокалиемија, истовремениот внес на телмисартан може да го намали овој ефект.

Ризикот од хипокалиемија може да е поголем кај пациентите со цироза на хепарот, пациентите со брза диуреза, несоодветен орален внес на електролити и кај оние кои се на истовремена терапија со кортико-стероиди или аденокортикотропен хормон (АСТН) (видете дел 4.5).

Хиперкалиемија

Контрадикторно, како последица на антагонизмот на ангиотензин II рецепторите (заради присуството на телмисартан во составот на TELSIDAN PLUS) може да се јави хиперкалиемија. Иако нема докази за појава на клинички сигнификантна хиперкалиемија при употреба на овој медицински производ, факторите на ризик за развој на хиперкалиемија вклучуваат бубрежна инсуфициенција и/или срцева инсуфициенција и дијабетес мелитус. За време на третманот со TELSIDAN PLUS треба внимателно да се употребуват следните производи: замена за сол која содржи калиум, диуретици кои штедат калиум, суплементи на калиум (видете дел 4.5).

Хипонатремија и хипохлоремична алкалоза

Нема докази дека TELSIDAN PLUS би ја намалил или превенирал хипонатремијата индуцирана од диуретици. Дефицитот на хлориди обично е слаб и не наложува потреба од терапија.

Хиперкалциемија

Тиазидидните диуретици може да ја намалат реналната екскреција на калциум и да предизвикаат привремено слабо зголемување на серумскиот калциум во отсуство на познато нарушување на метаболизмот на калциум. Изразената хиперкалциемија може да укажува на прикриен хиперпаратироидизам. Пред да се прави испитување на функцијата на паратироидната жлезда треба да се прекине со употреба на тиазидите.

Хипомагнезијемија

Тиазидидните диуретици може да ја зголемат реналната екскреција на магнезиум со последователна хипомагнезијемија (видете дел 4.5).



Експииенси

Овој производ содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, дефицит на Lарр лактаза, или гликозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

Етнички разлики

Како што е забележано кај сите други ангиотензин II рецепторни антагонисти, телмисартан е помалку ефикасен во намалувањето на крвниот притисок кај пациентите од црна раса, отколку кај другите раси, веројатно поради повисока преваленција на ниски ренин состојби кај хипертензивната популација од црната раса.

Друго

Како и со било кој друг антихипертензивен лек, преголемата редукција на крвниот притисок кај пациенти со исхемична кардиопатија или со исхемична кардиоваскуларна болест може да резултира со миокарден инфаркт или со цереброваскуларен инцидент.

Општо

Кај пациентите со или без историја на алергија или бронхијална астма може да се појават хиперсензитивни реакции на хидрохлортиазид, но тие се поверојатни кај пациентите со таква историја.

При употреба на тиазидни диуретици, беше забележана егзацербација или активација на системски лупус еритематозус.

За време на употребата на тиазидни диуретици беа забележани случаи на фотосензитивни реакции (погледнете во 4.8). Во случај на појава на фотосензитивна реакција, се препорачува да се прекине терапијата. Ако е неопходна повторна администрација на третманот, се препорачува да се заштитат површините кои се изложени на сонце или вештачка UVA радијација.

Акутна миопија и глауком со затворен агол

Хидрохлортиазид, како сулфонамид може да предизвика идиосинкратска реакција со последователна акутна транзитрна миопија и акутен глауком со затворен агол. Симптомите вклучуваат нагло намалување на видната оштрина или појава на окуларна болка кои типично се јавуваат часови или недели по почеток со третманот. Нетретираниот акутен глауком со затворен агол може да доведе до перманентно губење на видот. Примарна терапевтска мерка е веднаш да се прекине со употреба на хидрохлортиазид. Доколку не може да се постигне контрола врз интраокуларниот притисок треба да се размисли за брз медицински или хируршки третман. Факторите на ризик за развој на акутен глауком со затворен агол може да вклучуваат историја а алергија кон сулфонамиди или пеницилини.

4.5 Интеракција со други медицински производи, и други форми на интеракција

Литиум

Пријавени се реверзибилно зголемување на серумските концентрации на литиум и токсичност при истовремена администрација на литиум со АКЕ инхибитори. Ретки случаи на ваков ефект се забележани ипри истовремена употреба со ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучително TELSIDAN PLUS. Заради тоа, не се препорачува истовремена употреба на TELSIDAN PLUS и литиум. Ако се покаже како неопходна употребата на ваква комбинација, се препорачува внимателно следење на нивоата на серумскиот литиум.



Медицински производи кои го намалуваат нивото на калиум и се асоцирани со појава на хипокалиемија

(на пр. калиуретични диуретици, лаксативи, кортикостероиди, АСТН, амфотерицин, карбеноксолол, пеницилин Г, салицилна киселина и нејзини деривати)

При истовремена употреба на овие лекови и фиксната комбинација телмисартан-хидрохлоротиазид се препорачува да се следи плазматаската концентрација на калиум. Овие медицински производи може да го потенцираат ефектот на хидрохлортиазидот врз серумскиот калиум (видете дел 4.4).

Медицински производи кои може да го зголемат нивото на калиум или да индуцираат хиперкалиемија

(на пр. АКЕ инхибитори, диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи или супститути на сол или пак други лекови кои може да го зголемат нивото на калиум во серумот (циклоспорин, хепарин натриум))

При истовремена употреба на овие лекови и фиксната комбинација телмисартан-хидрохлоротиазид се препорачува да се следи плазматаската концентрација на калиум.

Како и со другите медицински производи кои делуваат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, ко-администрацијата со некои од спомнатите производи може да резултира со хиперкалиемија и заради тоа не се препорачува (видете дел 4.4).

Медицински производи врз кои влијаат промените во серумскиот калиум

При употреба на TELSIDAN PLUS со медицински производи врз кои влијаат промените во серумскиот калиум (на пример гликозиди на дигиталис, антиаритмици) и со доле наведените лекови кои може да предизвикаат *torsades de pointes* се препорачува периодично следење на серумскиот калиум и ЕКГ (хипокалиемијата може да е предиспонирачки фактор за појава на *torsades de pointes*):

- Класа Ia антиаритмици (кинидин, хидрокинидин, дисопирамид).
- Класа III антиаритмици (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид).
- Некои антипсихотици (тиоридазин, хлорпромазин, левомепромазин, трифлуоперазин, циаемазин, сулпирид, султоприд, амисулприд, тиаприд, пимозид, халоперидол, дроперидол).
- Други (бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин и.в., халофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, терфенадин, винкамин и.в.).

Гликозиди на дигиталис: заради присутниот електролитен дисбаланс (хипокалиемија, хипомагнезијемија), токсичноста на овие групи на лекови може да е зголемена и постои ризик од појава на дигиталис индуцирана аритмија (видете дел 4.4).

Дигоксин

При ко-администрација на телмисартан и дигоксин било забележано средно зголемување на максималната концентрација на дигоксин од 49% и на актуелната концентрација од 20%. На почеток од третманот, при, прилагодување или прекин на третманот со телмисартан се препорачува следење на нивото на дигоксин со цел концентрацијата да се одржи во терапевтски опсег.

Други антихипертензивни лекови

Ефектот на намалување на крвниот притисок на телмисартан може да се зголеми со едновремена употреба на други антихипертензивни медицински производи.

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на ангиотензин II рецепторите или алискирен доведува до двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон и го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалиемија и оштетување на реналната функција (вклучително акутна ренална инсуфициенција) споредено со употребата на еден од овие агенси (видете дел 4.3, 4.4 и 5.1).



Антидијабетични лекови (антидијабетици за перорална употреба и инсулин)
Може да е потребно прилагодување на дозата на антидијабетикот (видете дел 4.4).

Метформин

При употреба на метформин треба да се превземат посебни мерки на претпазливост заради можниот ризик од лактична ацидоза како последица на оштетување на реналната функција предизвикано од хидрохлоротиазид.

Колестипол и холестирамин

Колестипол и холестирамин ја намалуваат апсорпцијата на хидрохлоротиазид.

Нестероидни антиинфламаторни производи

НСАИЛ (односно ацетилсалицилна киселина со антиинфламаторен дозен режим, COX-2 инхибитори, и неселективни НСАИЛ), може да го редуцираат диуретичниот, натриуретичниот и антихипертензивниот ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

Кај некои пациенти со нарушена бубрежна функција (пр. дехидрирани пациенти или постари пациенти со нарушена бубрежна функција), коадминистрација на ангиотензин II рецепторни антагонисти и агенси што ја инхибираат циклооксигеназата може да резултира со понатамошно нарушување на бубрежната функција, вклучително можна акутна бубрежна инсуфициенција, која обично е реверзибилна. Поради тоа, комбинациите на лекови треба да се администрираат со внимание, особено кај постарите лица. Пациентите треба да бидат адекватно хидрирани, и потребен е мониторинг на бубрежната функција веднаш после отпочнувањето на конкомитантната терапија, и понатаму, во определени периоди.

Во една студија, коадминистрацијата на телмисартан и рамиприл довела до зголемување од 2.5 пати на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат. Не е позната клиничката релевантност на оваа обсервација.

Пресорни амини (на пр. норадреналин)

Ефектот на пресорните амини може да е намален.

Неполаризирачки релаксанти на скелетната мускулатура (на пр. тубокурарин)

Хидрохлоротиазид може да го потенцира ефектот на неполаризирачките релаксанти на скелетната мускулатура.

Лекови кои се користат за третман на гихт (на пр. пробеницид, сулфинпиразон и алопуринол)

Хидрохлоротиазид може да ја зголеми серумската концентрација на мочна киселина и заради тоа може да е потребно прилагодување на дозата на урикозуричните лекови (зголемување на дозата на сулфинпиразон или пробеницид). Ко-администрацијата на тиазиди може да ја зголеми инциденцата на појава на хиперсензитивни реакции на алопуринол.

Соли на калциум

При истовремена апликација со тиазидни диуретици може да се јави пораст на сеумската концентрација на калциум како последица на намалената екскреција. Заради тоа, ако мора да се применат суплемементи на калциум, се препорачува внимателно следење на серумското ниво на калциум и соодветно прилагодување на дозата.

Бета блокатори и диазоксид

Тиазидите може да го зголемат хипергликемичниот ефект на бета блокаторите и диазоксид.

Антихолинергични лекови (на пр. атропин, бипериден)

Антихолинергичните лекови може да ја зголемат биорасположивоста на тиазидните диуретици преку намалување на гастричната подвижност и забавување на гастричното празнење.

Амантин



Тиазидите може да го зголемат ризикот од несакани ефекти на амантидин.

Цитотоксични лекови (циклофосфамид, метотрексат)

Тиазидите може да ја намалат реналната екскреција на цитотоксичните лекови (циклофосфамид, метотрексат) и да ги потенцираат нивните миелосупресивни ефекти.

Врз основа на нивните фармаколошки карактеристики, истовремената терапија со баклофен и амифостин може да доведе до потенцирање на антихипертензивното дејство и да предизвика хипотензија.

Ортостатската хипотензија може да ја влоши употребата на алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресивни лекови.

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Бременост

Употребата на ангиотензин II рецептор антагонисти не е препорачлива за време на првиот триместар од бременоста (видете дел 4.4). Употребата на ангиотензин II рецептор антагонисти е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста (видете дел 4.3 и 4.4).

Не постојат адекватни податоци за употребата на телмисартан кај бремени жени. Студиите спроведени кај животни покажале репродуктивна токсичност (дел 5.3).

Епидемиолошки докази во врска со ризикот за тератогеност после експозиција на АКЕ инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не се донесени, но како и да е, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Се додека нема контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со ангиотензин II рецепторни антагонисти, за оваа класа на лекови може да постојат слични ризици.

Освен ако континуирана терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти се смета за непоходна, пациентките кои планираат бременост треба да минат на алтернативни антихипертензивни терапии кои се со докажана сигурност при употреба во бременост. Ако се дијагностицира бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и ако е соодветно, да се отпочне се алтернативна терапија.

Познато е дека експозиција на терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти за време на вториот и третиот триместар од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидроамнион, осификација на черепот, ретардација) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалиемија) (видете дел 5.3).

Ако пациентката прима ангиотензин II рецепторни антагонисти од вториот триместар на бременоста, се препорачува ултразвучен преглед на бубрезите и на черепот на фетусот.

Новороденчиња чија мајка примала ангиотензин II рецепторни антагонисти, треба често да се контролираат поради можност од хипотензија (секции 4.3 и 4.4).

Постои ограничено искуство за употребата на хидрохлоротиазид за време на бременоста, особено за време на првиот триместар. Студиите кај животни не се доволни.

Хидрохлоротиазид ја минува плацентата. Врз основа на фармаколошкиот механизам на дејство на хидрохлоротиазидот, неговата употреба за време на вториот и третиот триместар може да ја компромитира фето-плаценталната перфузија и може да предизвика фетални и неонатални ефекти како икетрус, нарушен електролитен баланс и тромбоцитопенија.

Хидрохлоротиазидот не треба да се употребува за третман на гестациски едеми, гестациска хипертензија или прееклампсија поради можниот ризик за намалување на волуменот на плазмата и плацентална хипоперфузија без корисни ефекти за текот на болеста.

Хидрохлоротиазидот не треба да се употребува за третман на есенцијална хипертензија кај бремени жени освен во ретки ситуации кога не може да се употреби друга терапија.



Доење

Бидејќи не постојат расположливи податоци за употребата на телмисартан за време на доењето, овој лек не се препорачува за време на доење, а се препорачуваат алтернативни терапии со лекови кои имаат подобар и докажан безбедносен профил за време на бременост, особено при доење на новороденчиња, и на недоносени бебиња.

Хидрохлоротиазидот се излачува во мали количини во мајчиното млеко кај луѓето. Тиазидите во високи дози кои предизвикуваат силна диуреза можат да го инхибираат создавањето на млеко.

Не се препорачува употреба на лекот TELSIDAN PLUS за време на доење. Доколку лекот мора да се применува за време на доење треба да се аплицира најниската можна доза.

Фертилитет

Во претклиничките студии, не се забележани ефекти на телмисартан и хидрохлоротиазид кои влијаат на фертилитетот кај машките и кај женските единки.

4.7 Ефекти врз способноста на управување со машини и со моторни возила

При управување со машини или со моторни возила, треба да се земе во предвид дека може да дојде до појава на вртоглавица или поспаност при употреба на антихипертензивен лек како TELSIDAN PLUS.

4.8 Несакани дејства

Збирни податоци за несаканите дејства

Најчесто пријавено несакано дејство е вртоглавица. Ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$) може да се јават сериозни несакани дејства вклучително ангиоедем.

Севкупната инциденца на несакани ефекти пријавени при употреба на телмисартан+хидрохлоротиазид била слична со инциденцата пријавена за време на рандомизираните контролирани клинички студии со вклучени 1471 пациент кои примале или телмисартан+хидрохлоротиазид (835) или телмисартан монотерапија (636).

Севкупната инциденца на несакани ефекти пријавени при употреба на телмисартан/хидрохлоротиазид 80 mg/25 mg била слична со инциденцата пријавена при употреба на телмисартан/хидрохлоротиазид 80 mg/12.5 mg.

Не била утврдена дозно-зависна повразност со несаканите дејства ниту пак корелација со полот, возраста или расата на пациентот.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Несаканите дејства пријавени за време на сите клинички студии кои биле со поголема фреквенција на јавување кај пациентите кои примале телмисартан+хидрохлоротиазид споредено со плацебо се наведени подолу, систематизирани по органи и системи.

За време на третманот со телмисартан+хидрохлоротиазид можно е да се јават и несаканите дејства за кои е докажано дека се јавуваат при употреба на оделните компоненти на препаратот, но не биле забележани за време на клиничките студии.

Несаканите дејства се групирани според фреквенцијата на следниов начин: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), непозната фреквенција: фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци..

Во секоја од овие групи по фреквенција, несаканите реакции се поставени по редослед на намалување на сериозноста.

Класа на органски системи	Честота	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Ретки	Бронхитис, фарингитис, синуситис



Нарушувања на имуниот систем	Ретки	Егзацербација или активација на системски ериматоиден лупус ¹
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Помалку чести	Хипокалиемија
	Ретки	Хиперурикемија, хипонатриемија
Психијатриски нарушувања	Помалку чести	Анксиозност
	Ретки	Депресија
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Зашеметеност
	Помалку чести	Синкопа, парестезија.
	Ретки	Инсомнија, нарушувања на спиењето
Нарушувања на окото	Ретки	Нарушувања на видот, заматен вид
Нарушувања на увото и лабиринтот	Помалку чести	Вертиго
Нарушувања на срцето	Помалку чести	Тахикардија, аритмии
Васкуларни нарушувања	Помалку чести	Хипотензија, ортостатска хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Диспена
	Ретки	Респираторен дистрес (вклучително пневмонитис и белодробен едем)
Гастроинтестинални нарушувања	Помалку чести	Диареа, сува уста, флатулентност
	Ретки	Абдоминална болка, констипација, диспепсија, повраќање, гастритис
Хепато-билијарни нарушувања	Ретки	Абнормална хепатална функција/нарушувања на црниот дроб ²
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Ретки	Ангиедем (вклучително со фатален исход), еритем, пруритус, исип, хиперхидроза, уртикарија.
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Помалку чести	Болка во грбот, мускулни спазми, мијалгија.
	Ретки	Артралгиа, мускулни грчеви, болка во екстермитетите
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојаката	Помалку чести	Ерекtilна дисфункција
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Помалку чести	Градна болка
	Ретки	Симптоми слични на грип, болка
Лабораториски анализи	Помалку чести	Зголемено ниво на урична киселина во крвта
	Ретки	Зголемено плазматско ниво на креатинин, креатинин фосфокиназа и хепатални ензими



¹ според податоците добиени по пуштање на лекот во промет

² За дополнителни информации погледнете ја подточката “Описна селектираните несакани ефекти”

Дополнителни податоци за индивидуалните компоненти

Претходно спомнатите несакани дејства пријавени при употреба на една од индивидуалните компоненти во составот на TELSIDAN PLUS може да се потенцијални несакани ефекти и на фиксната комбинација дури и ако не се пријавени за време на клиничките студии со примена на TELSIDAN PLUS.

Телмисартан

Несаканите дејства се јавиле со слична фреквенција во плацебо и телмисартан третираниите пациенти.

Севкупната инциденца на несакани ефекти пријавени за време на клиничките студии при употреба на телмисартан (41.4%) била слична со плацебо (43.9%). Подолу се прикажани несаканите ефекти од сите клинички студии кои се јавиле кај пациенти кои примале телмисартан за третман на хипертензија или кај пациенти на возраст од ≥ 50 години со присутен висок ризик од кардиоваскуларни нарушувања.

Класа на органски системи	Честота	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Помалку чести	Горно респираторни инфекции, инфекција на уринарниот систем вклучително циститис.
	Ретки	Сепса, вклучително и случаи на фатален исход ³
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Помалку чести	Анемија
	Ретки	Еозинофилија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имуниот систем	Ретки	Хиперсензитивни реакции, анафилактични реакции.
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Помалку чести	Хиперкалемија
	Ретки	Хипогликемија (кај пациенти со дијабет)
Нарушувања на срцето	Помалку чести	Брадикардија.
Нарушувања на нервниот систем	Ретки	Сомнолентност.
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Кашлица
	Многу ретки	Интерстицијална белодробна болест ³ .
Гастроинтестинални нарушувања	Ретки	Абдоминален дискомфорт
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Ретки	Екзем, ерупции по кожата, токсична кожна реакција со ерупции.
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Ретки	Артроза, болка во тетивите.



Ренални и уринарни нарушувања	Помалку чести	Ренални нарушувања, вклучувајќи акутна бубрежна слабост
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Помалку чести	Астенија
Лабораториски анализи	Ретки	Намалено ниво на хемоглобин

³За дополнителни информации погледнете ја подточката “Описна селектираните несакани ефекти”

Хидрохлортиазид

Хидрохлортиазидот може да ја влоши хиповолемијата и да предизвика електролитен дисбаланс (видете дел 4.4).

Несакани дејства пријавени при употреба на хидрохлортиазид (монотерапија) со непозната фреквенција на јавување се:

Класа на органски системи	Честота	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Непозната фреквенција	Сиајалоденитис
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Непозната фреквенција	Апластична анемија, хемолитичка анемија, затајување на коскената срцевина, леукопенија, неутропенија, агранулоцитоза, тромбоцитопенија.
Нарушувања на имуниот систем	Непозната фреквенција	Хиперсензитивни реакции, анафилактични реакции.
Нарушувања на ендокриниот систем	Непозната фреквенција	Несоодветна контрола на дијабетес мелитус
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Непозната фреквенција	Анорексија, намален апетит, електролитен дисбаланс, хиперхолестеролемија, хипергликемија, хиповолемија
Психијатриски нарушувања	Непозната фреквенција	Немир.
Нарушувања на нервниот систем	Непозната фреквенција	Зашеметеност
Нарушувања на окото	Непозната фреквенција	Ксантопсия, акутна миопија, акутен глауком од затворен агол
Васкуларни нарушувања	Непозната фреквенција	Некротизирачки васкулитис
Гастроинтестинални нарушувања	Непозната фреквенција	Панкреатитис, абдоминален дискомфорт
Хепатобилијарни нарушувања	Непозната фреквенција	Хепатоцелуларна жолтица, холестаска жолтица
Нарушувања на кожата и	Непозната	Синдроми слични на лупус, фотосензитивни



поткожното ткиво	фреквенција	реакции, кожен васкулитис, токсична епидермална некролиза
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Непозната фреквенција	Слабост
Ренални и уринарни нарушувања	Непозната фреквенција	Интерстицијски нефритис, ренална дисг=функција, гликозурија
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Непозната фреквенција	пирексија
Лабораториски анализи	Непозната фреквенција	Зголемени триглицериди

Опис на селектираните несакани ефекти

Абнормална хепатална функција / хепатално нарушување

Пост-маркетиншките искуства покажаа дека повеќето случаи на абнормална хепатална функција/хепатално нарушување се јавиле кај јапонските пациенти. Поголема е веројатноста вакви несакани дејства да се јават кај јапонските пациенти.

Сепса

Во студијата_PRoFESS, била зголемена инциденцата на сепса со употреба на телмисартан, во споредба со плацебо. Овој настан може да биде шанса за пронаоѓање на некој механизам кој досега не е познат (видете дел 5.1).

Интерстициелна белодробна болест

Како пост-маркетиншки искуства пријавени се случаи на интерстициелна белодробна болест, кои се асоцирани со земањето на телмисартан. Но, сепак, не е утврдена каузална врска.

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Лимитирани се податоците за предозирање со телмисартан кај луѓе. Не е утврдено во колкав степен хидрохлоротиазид се елиминира со хемодијализа.

Симптоми

Нај истакнати манифестации од предозирање со телмисартан се хипотензија и тахикардија. Исто така пријавени се и брадикардија, вртоглавица, зголемување на серумскиот креатинин и акутна бубрежна инсуфициенција.

Предозирањето со хидрохлоротиазид е асоцирано со хиповолемија и електролитна деплеција (хипокалемија, хипохлоремија) како последица на изразената диуреза. Најчести знаци и симптоми на предозирање се наузеа и сомнолентност. Хипокалиемијата може да предизвика мускулни спазми и/или аритмија особено при конкомитантна употреба со гликозиди на дигиталис или одредени антиаритмици.



Терапија

Телмисартан не се отстранува со хемодијализа. Пациентите треба да се мониторираат, а терапијата треба да биде симптоматска и супоративна. Справувањето зависи од времето на ингестија и од тежината на симптомите. Предложените мерки вклучуваат провоцирано повраќање и/или гастрична лаважа. Корисна е употребата на активен јаглен. Потребна е честа контрола на серумските електролити и на креатинин. Ако дојде до појава на хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба, и веднаш да се додадат соли и заменици на волумен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Ангиотензин II антагонисти и диуретици.

АТС Код: C09DA07

TELSIDAN PLUS е комбинација од антагонистот на ангиотензин II рецепторите, телмисартан и тиазидниот диуретик, хидрохлоротиазид. Комбинацијата од овие две активни компоненти има адитивен антихипертензивен ефект и повеќе го намалува крвниот притисок споредено со двете компоненти поединечно. Апликацијата на TELSIDAN PLUS, еднаш на ден, во препорачаниот терапевтски опсег резултира со ефективна и конзистентна редукција на крвниот притисок.

Телмисартан е орално активен и специфичен ангиотензин II рецептор (тип AT₁) антагонист. Телмисартан со висок афинитет го поместува ангиотензин II од неговото место за врзување за AT₁ рецепторскиот подтип, кој е одговорен за познатото дејство на ангиотензин II. Телмисартан не покажува парцијална агонистичка активност кон AT₁ рецепторот. Телмисартан селективно се врзува за AT₁ рецепторот. Врзувањето е долготрајно. Телмисартан не покажува афинитет кон другите рецептори, вклучително AT₂ како и другите помалку карактеристични AT рецептори. Функционалната улога на овие рецептори не е позната, ниту пак ефектот на нивната можна хиперстимулација со ангиотензин II, чии нивоа се зголемуваат со телмисартан. Нивоата на плазматскиот алдостерон се намалуваат со телмисартан. Телмисартан не го инхибира хуманиот плазмин ренин, ниту ги блокира јонските канали. Телмисартан не го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим (киназа II), ензимот кој истотака го деградира брадикинин. Поради тоа, не се очекува да се потенцираат со брадикинин посредуваните несакани дејства.

Кај здрави доброволци употребата на телмисартан во доза од 80 mg речиси комплетно го инхибира од ангиотензин II провоцираното покачување на крвниот притисок. Инхибиторниот ефект се одржува преку 24 часа и сеуште е мерлив до 48 часа.

После првата доза на телмисартан, антихипертензивното дејство постепено станува евидентно, во период од 3 часа. Максимално намалување на крвниот притисок генерално се добива 4-8 недели после започнувањето на терапијата, и се одржува за време на подолготрајна терапија.

Антихипертензивниот ефект се одржува константно преку 24 часа после дозирањето, и ги вклучува последните 4 часа пред следната доза, како што е покажано со амбулантски мерења на крвниот притисок.

Ова е потврдено при мерења во моментот на максимален ефект и непосредно пред апликација на слената доза (со стапка на пикови константно над 80%, забележана после дози од 40 и 80 mg на телмисартан во клинички студии контролирани со плацебо). Кај хипертензивни пациенти, телмисартан ги редуцира обата систолниот и дијастолниот крвен притисок, без да влијае на стапката на пулсот. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е споредлива со истата од други класи на антихипертензивни лекови (демонстрирано во клинички студии и тоа преку споредување на телмисартан со амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл.



При нагло прекинување на терапијата со телмисартан, крвниот притисок постепено се враќа на вредностите пред терапијата во период од неколку денови, без доказ дека доаѓа до нагло враќање на хипертензијата.

Инциденцата на сува кашлица беше значително пониска кај пациенти третирани со телмисартан, отколку кај оние лекувани со АКЕ инхибитори - во клиничките студии за споредба на овие две антихипертензивни терапии.

Кардиоваскуларна превенција

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) студијата ги споредува ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинација од телмисартан и рамиприл – на кардиоваскуларниот исход, кај 25620 пациенти на возраст од 55 години или постари, со историја на коронарна артериска болест, напад, ТИА, периферна артериска болест или тип 2 на дијабетес мелитус, следени со доказ за оштетување на одредени целни органи (пр. ретинопатија, лева вентрикуларна хипертрофија, макро или микроалбуминурија), односно популација со ризик од појава на кардиоваскуларни настани.

Пациентите биле рандомизирани во една од трите терапевски групи: телмисартан 80 mg, (n=8,542), рамиприл 10 mg (n=8,576), или комбинација на телмисартан 80 mg плус рамиприл 10 mg (n=8,502) и биле следени во средно време од 4.5 години.

Телмисартан покажал слични ефекти со рамиприл во редукција на примарната сложена крајна цел на кардиоваскуларна смрт, не-фатален миокарден инфаркт, не-фатален мозочен удар или хоспитализација поради конгестивна срцева болест. Инциденцата на примарната завршна точка била слична во групите третирани со телмисартан (16.7%) и рамиприл (16.5%). Стапката на ризик за телмисартан наспроти рамиприл била 1.01 (97.5% CI 0.93 -1.10, p (не-инфериорност)=0.0019 со граница до 1.13). Стапката на mortalитет (од сите причини) изнесувала 11.6% и 11.8% помеѓу пациентите третирани со телмисартан и рамиприл, соодветно.

Пронајдено е дека телмисартан е сличен по својата ефикасност со рамиприл во пре-специфицираната секундарна завршна точка на кардиоваскуларна смрт, не-фатален миокарден инфаркт и не-фатален мозочен удар [0.99 (97.5% CI 0.90-1.08), p (non-inferiority)=0.0004], примарна завршна точка во референтната студија HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study).

TRANSCEND рандомизирани АКЕ-И – интолерантни пациенти со слични инклузии критериуми како ONTARGET со телмисартан 80 mg (n=2,954) или плацебо (n=2,972), двата дадени при врвна стандардна нега.

Средното времетраење на следењето изнесувало 4 години и 8 месеци. Нема статистички значителни разлики во инциденцата на примарната композитна завршна точка (кардиоваскуларна смрт, не-фатален миокарден инфаркт, не-фатален мозочен удар, или хоспитализација за конгестивна срцева инсуфициенција) [15.7% со телмисартан и 17.0% во плацебо групите, со стапка на ризик од 0.92 (95% CI 0.81-1.05, p=0.22)]. Има доказ за бенефит на телмисартан во споредба со плацебо, кај пре-специфицираната секундарна завршна точка на кардиоваскуларна смрт и не-фатален миокарден инфаркт [0.87 (95% CI 0.76-1.00, p=0.048)]. Немало доказ за бенефит во однос на кардиоваскуларна смрт (стапка на ризик 1.03, 95% CI 0.85-1.24).

Кашлицата и ангиоедемот помалку често биле пријавувани кај пациентите третирани со телмисартан отколку кај пациенти третирани со рамиприл, додека хипотензијата била почеста кај пациентите третирани со телмисартан.

Комбинацијата на телмисартан со рамиприл не допринесе за поголем бенефит, над рамиприл или телмисартан како самостојна терапија. Кардиоваскуларниот mortalитет и mortalитетот од другите можни причини бил доста поголем, отколку употреба на комбинацијата. Дополнително, во групата која примала комбинирана терапија, била регистрирана значително повисока инциденца на хиперкалиемија, бубрежна инсуфициенција, хипотензија и синкопа. Поради тоа, употребата на комбинацијата на телмисартан и рамиприл не е препорачлива за оваа популација.



Во “Превенциски режим за ефективно избегнување на секундарни напади” (PRoFESS) студијата кај пациенти стари 50 години и повеќе, кои неодамна доживеале мозочен удар, забележана била зголемена инциденца на сепса за телмисартан во споредба со плацебо 0.70% наспроти 0.49% [RR 1.43 (95% интервал на доверба 1.00-2.06)]; инциденцата на случаи со фатална сепса беше зголемена кај пациенти кои земаат телмисартан (0.33%) наспроти пациенти кои земале плацебо (0.16%) [RR 2.07 (95% интервал на доверба 1.14-3.76)]. Забележената зголемена стапка на сепса асоцирана со употребата на телмисартан може да е или случајност, или поврзана со некој непознат механизам.

Во две големи, рандомизирани, контролирани студии ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) била испитана комбинираната терапија со АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ONTARGET студијата била спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларна или цереброваскуларна болест или со тип 2 на дијабетес мелитус, поврзан со доказ за оштетување на одредени целни органи. За повеќе информации погледнете погоре во делот “Кардиоваскуларна превенција”.

VA NEPHRON-D студијата била спроведена кај пациенти со дијабетес тип 2 и дијабетска нефропатија. Овие студии не покажале значаен бенефит во однос на реналниот и/или кардиоваскуларниот исход и смртност а бил забележан повисок ризик од хиперкалиемија, акутна ренална повреда и/или хипотензија споредено со примена на монотерапија. Земајќи ги во предвид сличните фармакодинамиски карактеристики овие резултати може да се однесуваат и на другите АКЕ инхибитори и блокатори на ангиотензин II рецепторите. Заради тоа, кај пациенти со дијабетска нефропатија не треба да се употребува комбинација од АКЕ инхибитор и блокатор на ангиотензин II рецепторите.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) била студија дизајнирана за испитување на користа од додавање на алискирен кон стандардната терапија со АКЕ инхибитор или блокатор на ангиотензин II рецепторите кај пациенти со дијабетес тип 2 и хронична ренална болест, кардиоваскуларна болест или обете. Оваа студија била рано прекината заради високиот ризик од несакани исходи. Кардиоваскуларната смртност и инсулт биле бројно почести во алискирен групата споредено со плацебо исто како и несаканите ефекти и сериозните несакани ефекти (хиперкалиемија, хипотензија и ренална дисфункција).

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик. Механизмот на антихипертензивно дејство на оваа група на диуретици не е целосно разјаснет. Тиазидите делуваат врз реналните тубуларни механизми на електролитна ресорпција притоа директно зголемувајќи ја екскрецијата на натриум и хлориди во скоро иста количина. Како последица на диуретскиот ефект на хидрохлоротиазид се намалува плазматскиот волумен, се зголемува плазматската активност на ренинот, доаѓа до зголемена секреција на алдостерон со последователен пораст на нивото на калиум во урината и губиток на бикарбонати како и пад на серумското ниво на калиум.

Се претпоставува дека ко-администрацијата на телмисартан преку блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон ја намалува загубата на калиум предизвикана од тиазидните диуретици.

Со хидрохлоротиазид почетокот на диуретскиот ефект настапува во период од 2 часа а максимален ефект се манифестира по околу 4 часа а дејството трае од 6-12 часа.

Големите клинички студии покажаа дека долготрајната терапија со хидрохлоротиазид го намалува ризикот за кардиоваскуларен морбидитет и морталитет.

Се уште не е познат ефектот кој фиксната комбинација телмисартан+хидрохлоротиазид го има врз смртноста и кардиоваскуларниот морбидитет.

5.2 Фармакокинетски особености

Кај здрави испитаници, конкомитантната апликација на телмисартан и хидрохлоротиазид не влијае врз фармакокинетиката на ниту една од нив.



Апсорпција

Телмисартан

По перорална апликација максимална концентрација во плазмата се постигнува по околу 0.5-1.5 часа. Апсолутната биорасположивост по внес на 40 mg и 160 mg е 42% и 58%, соодветно. Храната слабо ја намалува биорасположивоста на телмисартан со редукција на AUC од околу 6% при апликација на таблета од 40 mg и околу 19% по дозирање со 160 mg. После 3 часа од администрацијата, плазма концентрациите се слични, без разлика дали телмисартан е земен на гладно или со храна. Малата редукција на AUC не се очекува да ја намали терапевтската ефикасност на лекот. При перорална апликација на дози од 20-160 mg, фармакокинетиката на телмисартан не е линеарна и при зголемување на дозата доаѓа до поголем од пропорционален пораст на плазматските концентрации (C_{max} и AUC). При повеќекратно дозирање не доаѓа до значајна акумулација на телмисартан во плазмата.

Хидрохлоротиазид

При перорална апликација на TELSIDAN PLUS максимални концентрации на хидрохлоротиазид се достигнуват по околу 1-3 часа. Земајќи ја во предвид кумулативната ренална екскреција на хидрохлоротиазид, апсолутната биорасположивост била околу 60%.

Дистрибуција

Телмисартан во голем процент е врзан со плазма протеините (>99.5%), воглавно со албумин и алфа 1 кисел гликопротеин. Средниот волумен на дистрибуција изнесува околу 500 l што укажува на дополнително врзување во ткивата.

Околу 68% од хидрохлортиазидот е врзан со плазма протеините а видливиот волумен на дистрибуција му изнесува 0.83-1.14 l/kg.

Биотрансформација

Телмисартан се метаболизира преку коњугација со глукуронид. Коњугатот нема фармаколошка активност. Кај луѓе, глукуронидот на основниот лек е единствениот идентификуван метаболит на телмисартан. По еднакратна апликација на ¹⁴C-маркиран телмисартан, на глукуронидот отпаѓа околу 11% од измерената радиоактивност во плазмата. Во метаболизмот на телмисартан не учествуваат изоензимите на цитохром P450.

Хидрохлоротиазид не се метаболизира кај луѓе.

Елиминација

Телмисартан

После орална (и интравенска) администрација на ¹⁴C-маркиран телмисартан, поголемиот дел од аплицираната доза се елиминира преку билијарна екскреција со фецесот. Во урината биле детектирани минимални количини. Вкупниот плазма клиренс по перорална апликација е над 1,500 ml/min. терминалниот полуживот на елиминација бил над 20 часа.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се елиминира речиси непроменет преку урината. Околу 60% од перорално аплицираната доза се елиминираат во првите 48 часа. Реналниот клиренс е околу 250-300 ml/мин. Терминалното полувреме на елиминација на хидрохлоротиазид изнесува 10-15 часа.

Специјални популациони групи

Пол

Забележаните разлики во плазматските концентрации покажуваат дека тие се околу 2-3 пати повисоки кај жени во споредба со мажи. И покрај тоа, за време на клиничките испитувања кај жените не бил регистриран сигнификантно поголем ефект во однос на крвниот притисок ниту пак повисока инциденца на појава на отростатска хипотензија. Нема препорака за промена од



прилагодување на дозата.

Постари лица

Фармакокинетиката на телмисартан не се разликува кај постари лица, и оние помлади од 65 години.

Бубрежно оштетување

Клиренсот на телмисартан не зависи од реналната екскреција. Ограничените податоци од примена кај пациенти со благо до умерено и тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатинин 30-60 ml/мин) укажуваат дека нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со оштетена функција на бубрезите.

Телмисартан е во висок процент врзан за плазматските протеини и не може да се отстрани по пат на дијализа.

Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите е регистрирана намалена ренална елиминација на хидрохлоротиазид бидејќи реналниот клиренс на хидрохлоротиазид е пропорционален со клиренсот на креатинин. Во студија со пациенти со клиренс од 90 ml/мин било регистрирано зголемено полувреме на елиминација на хидрохлортиазид. Кај функционално анефритични пациенти полуживотот на елиминација изнесува 36 часа.

Хепатално оштетување

Фармакокинетските студии кај пациенти со хепатално оштетување покажа зголемување на апсолутната биорасположливост до околу 100%. Полувремето на елиминација не е променето кај пациенти со хепатално оштетување.

5.3 Претклинички податоци

Биле изведени претклиничките студии за безбедност со ко-администрација на телмисартан + хидрохлоротиазид кај нормотензивни стаорци и кучиња. Дозите кои давале експозиција споредлива со таа во клиничкиот терапевтски ранг не довеле до појава на дополнителни ефекти од ефектите веќе забележани при употреба на секоја од компонентите поединечно. Не се изведени дополнителни студии со примена на фиксната дозна комбинација 80mg/25 mg. Забележаните токсични ефекти немаат релевантност при примена на вообичаените терапевтски дози кај луѓе.

Токсиколошки ефекти за кои е добро позанато дека се асоцирани со примената на АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти за време на претклиничките студии се: намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени во бубрежната хемодинамика (покачено ниво на азот од уреата во крвта и креатинин), зголемена ренинска активност на плазмата и хипертрофија/хиперплазија на бубрежните јукстагломеруларни клетки и оштетување на гастричната мукоза. Гастричните лезии може да се превенираат/олеснат со надокнада на орален солан раствор. Кај кучиња, забележани се тубуларна дилатација и атрофија. Овие ефекти се смета дека се должат на фармаколошката активност на телмисартан.

Нема јасни докази за тератогени ефекти врз плодот, но како и да е, при токсични дози на телмисартан, беа забележани одредени ефекти врз постнаталниот развој на потомството, како намалена телесна тежина и забавено отварање на очите.

Нема докази за мутагеност и релевантна кластогена активност во *in vitro* студии, и нема доказ за канцерогеност кај стаорци и глупци.

Студиите со примена на хидрохлоротиазид покажале двосмислени докази за генотоксични или канцерогени ефекти кај некои анимални модели. Искуството од екстензивната примена на лекот кај луѓе не покажало асоцираност помеѓу употребата на хидрохлоротиазид и порат на инциденцата на неоплазми.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти

- Манитол
- Натриум хидроксид
- Повидон (К-25)
- Меглумин
- Натриум стераил фумарат
- Магнезиум стеарат
- Лактоза монохидрат
- Жолт железен оксид (E172)
- Црвен железен оксид (E172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Специјални услови на чување

Овој медицински производ не бара специјални услови на чување.
Да се чува во оригиналното пакување заштитен од светлина и влага.

6.5 Природа и содржина на контејнерот

Alu/Alu блистери

Пакување

Блистери со 30 таблети.

6.6 Специјални предупредувања за отстранување

TELSIDAN PLUS таблетите треба да се чуваат во запечатен блистер, поради хигроскопните карактеристики на таблетите. Таблетите треба да се извадат од блистерот непосредно пред администрацијата.

Неупотребениот лек да се отстрани според важечките локални регулативи

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Гевгелија

Ул. Борис Кидрич бб

1480 Гевгелија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март, 2017

