# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТЕЛМОТЕНС 80 mg филмирани таблетки

TELMOTENS 80 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan).

Помощно вещество с известно действие

Всяка таблетка от 80 mg съдържа 434,7 mg лактоза монохидрат.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Жълти, продълговати филмирани таблетки, с гравирано означение ‘80’ от едната страна и гравирано означение ‘Т’ от другата страна. Размери на таблетката-16,3 mm х 8,0 mm.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Сърдечно-съдова профилактика

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост при възрастни с

* изразена атеротромботична сърдечно-съдова болест (анамнеза за коронарна болест на сърцето, инсулт или периферно артериално заболяване) или
* захарен диабет тип II с доказано увреждане на таргетните органи.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Лечение на есенциална хипертония*

Обичайната ефективна доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти могат да се повлияят и от дневна доза от 20 mg. В случаите, когато таргетното кръвно налягане не се постигне, дозата на телмисартан може да бъде повишена максимално до 80 mg веднъж дневно. Алтернативно телмисартан може да се прилага в комбинация с тиазидни диуретици като хидрохлоротиазид, за който е установено, че има адитивен понижаващ кръвното налягане ефект съвместно с телмисартан. Когато се взема решение за повишаване на дозата, трябва да се има предвид, че максималният антихипертензивен ефект се достига в рамките на четири до осем седмици след започване на лечението (вж. точка 5.1).

*Сърдечно-съдова профилактика*

Препоръчителната доза е 80 mg веднъж дневно. Не е известно дали дози по-ниски от 80 mg са ефективни при намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост.

При започване на терапия с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост се препоръчва постоянно мониториране на кръвното налягане и ако е целесъобразно, може да се наложи коригиране на лекарствата, които понижават кръвното налягане.

*Специални популации*

*Пациенти с бъбречно увреждане*

Опитът при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция или пациенти на хемодиализа е ограничен. При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза от 20 mg (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до умерено тежко бъбречно увреждане, не се налага корекция на дозата.

*Пациенти с чернодробно увреждане*

Приложението на ТЕЛМОТЕНС е противопоказано при пациенти с тежко чернодробно увреждане (виж точка 4.3.).

При пациенти с леко до умерено тежко увреждане на чернодробната функция дозата не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

*Пациенти в старческа възраст*

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

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на телмисартан при деца и юноши под 18-годишна възраст не е установена.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат направени.

### Начин на приложение

Таблетките телмисартан са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се поглъщат с малко вода, с или без храна.

*Предпазни мерки при работа или приложение на лекарствения продукт*

Телмисартан трябва да се съхранява в запечатан блистер поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди приема (вж. точка 6.6.)

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
* Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
* Обструктивни заболявания на жлъчните пътища.
* Тежко чернодробно увреждане.
* Едновременната употреба на телмисартан с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (вж. точка 4.2, 4.4, 4.5).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти бъде оценено като крайно необходимо. Ако е установена бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде прекратено и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Телмисартан не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с обструктивни жлъчни нарушения или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3), тъй като телмисартан се елиминира предимно чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс на телмисартан. Телмисартан трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане.

Реноваскуларна хипертония

Съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек, при лечение с медикаменти, повлияващи ренин-ангиотензин- алдостероновата система.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато телмисартан се приема от пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично мониториране на серумните нива на калий и креатинин. Няма достатъчно опит по отношение използването на телмисартан при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Вътресъдова хиповолемия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза телмисартан, е възможна при пациенти с хиповолемия и/или натриев дефицит в резултат на агресивна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди прилагане на телмисартан. Натриевият дефицит и/или хиповолемията трябва да бъдат коригирани преди приема на телмисартан.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

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

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

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

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

При пациенти, при които съдовият тонус и бъбречната функция зависят основно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например, пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, като например телмисартан, се свързва с остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

Първичен алдостеронизъм

Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи чрез потискане на ренин- ангиотензиновата система. Поради това, употребата на телмисартан не се препоръчва

Стеноза на аортната и митралната клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

Пациенти с диабет, приемащи инсулин или антидиабетични средства

По време на лечение с телмисартан при тези пациенти е възможна появата на хипогликемия. Поради това при тях е необходим подходящ контрол на кръвната захар и, когато е показано, може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетичния продукт.

Хиперкалиемия

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система може да предизвика хиперкалиемия.

При пациенти в старческа възраст, такива с бъбречна недостатъчност, с диабет, пациенти, лекувани едновременно и с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия и/или при пациенти с интеркурентни състояния, хиперкалиемията може да бъде фатална.

Преди да се вземе решение за едновременно прилагане на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се прецени съотношението полза/риск.

Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:

* Захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (> 70 години).
* Комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин- ангиотензин-алдостероновата система и/или добавки, съдържащи калий. Лекарствени продукти или терапевтични групи лекарства, които могат да провокират появата на хиперкалиемия са съдържащи калий заместители на солта, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни СОХ-2 инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
* Интеркурентни събития и в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошена бъбречна функция, внезапно влошаване на бъбречното състояние (например инфекциозни заболявания), клетъчен лизис (например остра исхемия на крайника, рабдомиолиза, обширна травма).

При рискови пациенти се препоръчва внимателно мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Лактоза

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

Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-голямата честота на състоянията на ниско рениново ниво сред чернокожите пацинти и с хипертония.

### Други

Както при други антихипертензивни лекарства, значителното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиомиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчен инсулт.

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

Дигоксин

При едновременна употреба на телмисартан с дигоксин се наблюдава умерено повишаване на пиковата (49%) и на най-ниската (20%) плазмена концентация на дигоксин. При започване, коригиране на дозата или спиране на лечението с телмисартан, трябва да се наблюдават нивата на дигоксин, за да се поддържат в терапевтичния интервал.

Както и другите лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, телмисартан може да провокира появата на хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Този риск може да се повиши в случай на комбинирано лечение с други лекарствени продукти, които също могат да предизвикат хиперкалиемия (съдържащи калий заместители на солта, калий- съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни СОХ -2 инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.

Възникването на хиперкалиемия зависи от свързаните с това рискови фактори. Рискът се повишава при посочените по-горе терапевтични комбинации. Рискът е особено висок при комбинация с калий-съхраняващи диуретици или със съдържащи калий заместители на солта. Например при комбинация с АСЕ инхибитори или НСПВС рискът е по-малък, при условие че стриктно се спазват предпазните мерки при употреба.

*Не се препоръчва едновременно приложение с*

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, какъвто е телмисартан, намаляват предизвиканата от диуретиците загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици като спиринолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на солта могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Ако едновременното приложение е показано поради установена хипокалиемия, това трябва да става с повишено внимание и при често мониториране на серумния калий.

Литий

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на лития и прояви на токсичност при едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин- конвертиращия ензим и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако тази комбинация е доказано необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на лития.

*Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение с*

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в дози, оказващи противовъзпалителен ефект, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и СОХ- инхибитори може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC0-24 и

Сmax на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестваща терапия с високи дози диуретици като фуроземид (бримков диуретик) и хидрохлоротиазид (тиазиден диуретик) може да доведе до хиповолемия и риск от хипотония при започване на лечение с телмисартан.

*Трябва да се вземе под внимание при едновременно приложение с*

Други антихипертензивни лекарствени продукти

Понижаващият кръвното налягане ефект на телмисартан може да се повиши при едновременното приложение с други антихипертензивни лекарствени продукти.

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

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно 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 бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

Кортикостероиди (системно приложение)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

|  |
| --- |
| Не се препоръчва употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4). |

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан при бременни жени. Проучванията при животни са установили репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ 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, може да се приеме че за този клас лекарства рискът е подобен. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти бъде оценено като крайно необходимо. Ако е установена бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

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

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

### Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на телмисартан в периода на кърмене, приложението му не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при новородени или недоносени деца.

### Фертилитет

В предклинични проучвания не е установено влияние на телмисартан върху женския и мъжкия фертилитет.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При шофиране или работи с машини трябва да се има предвид, че при антихипертензивна терапия, каквато е приемът на ТЕЛМОТЕНС, понякога са възможни замайване или сънливост.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които могат да се проявят рядко (≥ 1/10000 до < 1/1 000)и остра бъбречна недостатъчност.

Общата честота на нежелани лекарствени реакции, съобщавани при употребата на телмисартан обикновено е сравнима с плацебо (41,4% спрямо 43,9%) в плацебо-контролирани проучвания при пациенти, лекувани за хипертония. Честотата на нежеланите реакции не е била свързана с дозата и не е показала корелация с пола, възрастта и расата на пациентите.

Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечно­съдовата заболеваемост е сходен с този, наблюдаван при пациентите с хипертония.

Представените по-долу нежелани лекарствени реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания при пациенти, лекувани с телмисартан за хипертония и от пост- маркетинговото наблюдение. Списъкът също така включва и сериозните нежелани реакции, както и нежеланите реакции, довели до прекратяване на лечението, съобщени в три дългосрочни клинични проучвания, включващи 21 642 пациенти, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост за период до шест години.

Обобщение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота, като е използвана следната класификация:

Много чести (>1/10),

Чести (> 1/100 до < 1/10),

Нечести (> 1/1000 до < 1/100),

Редки (> 1/10 000 до < 1/1 000),

Много редки (< 1/10 000).

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **MedDRA Системо-органна класификация** | **Честота** | **Нежелана реакция** |
| Инфекции и инфестации | Нечести | Инфекция на пикочнитепътища, включително цистит инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синуит |
| Редки | Сепсис, включително с фатален изход1 |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Нечести | Анемия |
| Редки | Еозинофилия, тромбоцитопения |
| Нарушения на имунната система | Редки | Анафилактична реакция, свръхчувствителност |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Нечести | Хиперкалиемия |
| Редки | Хипогликемия (при пациенти с диабет) |
| Психични нарушения | Нечести | Безсъние, депресия |
| Редки | Тревожност |
| Нарушения на нервната система | Нечести | Синкоп |
| Редки | Сънливост |
| Нарушения на очите | Редки | Нарушено зрение |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Нечести | Световъртеж |
| Сърдечни нарушения | Нечести | Брадикардия |
| Редки | Тахикардия |
| Съдови нарушения | Нечести | Хипотония2, ортостатична хйпотония |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Нечести | Диспнея, кашлица |
| Много редки | Интерстициална белодробна болест4 |
| Стомашно-чревни нарушения | Нечести | Коремна болка, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане |
| Редки | Сухота в устата, стомашен дискомфорт, дисгеузия |
| Хепатобилиарни нарушения | Редки | Нарушение на чернодробната функция/чернодробно нарушение3 |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | Нечести | Пруритус, хиперхидроза, обрив |
| Редки | Ангиоедем (също и с фатален изход), екзема, еритема, уртикария, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Нечести | Болки в гърба (напр. по хода на седалищния нерв), мускулни спазми, миалгия |
| Редки | Артралгия, болки в крайниците, болки в сухожилията (симптоми подобни на тендинит) |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътищаОбщи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Нечести | Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност |
| Нечести | Болка в гърдите, астения (слабост) |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Нечести | Болки в гърба (напр. по хода на седалищния нерв), мускулни спазми, миалгия |
| Редки | Грипоподобно заболяване |
| Изследвания | Нечести | Повишен серумен креатинин |
| Редки | Понижен хемоглобин, повишена пикочна киселина в кръвта, повишени чернодробни ензими, повишена креатинфосфокиназа в кръвта |

1,2,3,4: допълнително описание, моля вижте подточка “Описание на избрани нежелани реакции”

Описание на избрани нежелани реакции

*Сепсис*

В проучването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на възникване на сепсис при прием на телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайно открито или да е свързано с неизвестен досега механизъм (вж. точка 5.1).

*Хипотония*

Тази нежелана реакция е съобщена като честа при пациенти с контролирано кръвно налягане, които са лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост в допълнение към стандартните грижи.

*Нарушение на чернодробната функция/чернодробно увреждане*

Повечето случаи на нарушение на чернодробната функция/чернодробно увреждане от пост- маркетингови наблюдения са установени при пациенти от японски произход. Тези нежелани реакции по-често се срещат при пациенти от японски произход.

*Интерстициадна белодробна болест*

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

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 8903417

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

## 4.9. Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозирането при хора.

### Симптоми

Най-изразените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия. Съобщават се също така и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

### Лечение

Телмисартан не се отстранява чрез хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овладяването зависи от времето, изминало от приемането на продукта и тежестта на симптомите. Възможните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на медицински 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 положение по гръб и бързо да се приложат солеви и обемни заместители.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II антагонисти, самостоятелно, АТС код: С09СА07

Механизъм на действие

Телмисартан е перорален активен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT1). Той с много висок афинитет измества ангиотензин II от неговото място на свързване с AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква парциална агонистична активност спрямо AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е трайно, Телмисартан не проявява афинитет към други рецептори, включително АТ2 и други по-слабо характеризирани АТ-рецептори, Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът от тяхното възможно свръхстимулиране от ангиотензин II, чиито нива са повишени от телмисартан.

Телмисартан понижава плазмените нива на алдостерон. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медиираните нежелани лекарствени реакции.

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

Клинична ефикасност и безопасност

*Лечение на есенциална хипертония*

След прилагане на първата доза телмисартан антихипертензивната активност се проявява постепенно в рамките на 3 часа. Максимално понижаване на кръвното налягане обикновено се постига в рамките на 4 до 8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия.

Както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа след приемане на дозата, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение. Това е потвърдено и от съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан в плацебо-контролирани клинични проучвания. Налице е очевидна тенденция за връзка между дозата и времето на възстановяване на изходните стойности на систолното кръвно налягане (SBP). В това отношение данните за диастолното кръвно налягане *(DBP)* са непостоянни.

При пациенти с хипертония телмисартан понижава както систолното, така и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Приносът на диуретичния и натриуретичния ефект на лекарствения продукт към неговата хипотензивна активност трябва да бъде установен, Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на представители на други групи антихипертензивни лекарствени средства (установена в клинични проучвания, 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 „rebound“ хипертоничен ефект.

Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, в сравнение е тези, получавали инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

*Превенция на сърдечно-съдови заболявания*

В проучването ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (Продължаващо глобално изследване на телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) се сравняват ефектите от лечение с телмисартан, рамиприл и комбинация от телмисартан и рамиприл върху сърдечно-съдовите показатели на 25 620 пациенти на възраст 55 години и повече, с анамнеза за коронарна артериална болест, инсулт, транзиторна исхемична атака (TIA), периферна артериална болест или захарен диабет тип И, придружени с доказателства за органно увреждане (напр, ретинопатия, левокамерна хипертрофия , макро-или микроалбуминурия)- популация с риск от.възникване на сърдечно­съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани в следните три групи на лечение: телмисартан 80 mg (n= 8542), рамиприл 10 mg (n= 8576) или комбинация от телмисартан 80 mg плюс рамиприл 10 mg (n= 8502), като средното време на проследяване е 4,5 години.

Телмисартан показва подобен на рамиприл ефект при намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск за телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% ДИ 0,93-1,10, р (не по- голяма ефикасност) = 0,0019 при граница 1,13). Процентът на случаите *на* смъртност по различни причини е съответно 11,6% и 11,8% сред пациентите, лекувани съответно с

телмисартан и рамиприл.

Доказано е, че ефикасността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт [0,99 (97,5 % ДИ 0,90-1,08), р (не по-голяма ефикасност) = 0,0004], първичната крайна точка в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

Проучването TRANSCEND рандомизира пациенти с непоносимост към АСЕ инхибитори, но със сходни критерии за включване като проучването ONTARGET да получават телмисартан 80 mg (n= 2954) или плацебо (n= 2972) в допълнение към стандартното лечение. Пациентите са проследявани за период средно 4 години и 8 месеца. Не е установена статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация по повод застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо с \_ коефициент на риск 0,92 (95% ДИ 0,81-1,05, р - 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична съставна крайна точка от

сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулд

[0,87 (95% ДИ 0,76-1,00, р = 0,048)]. Няма данни за полза по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% ДИ 0,85-1,24).

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

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не увеличава ползата спрямо самостоятелното прилагане на рамиприл или телмисартан. Сърдечно-съдовата смъртност и общата смъртност, като числено изражение, са по-високи при използване на комбинацията. Освен това, в групата на комбинирано лечение има значително по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

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

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 АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. Вижте също информацията озаглавена “Сърдечно-съдова профилактика“. 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на телмисартан при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.

Ефектите на понижаване на кръвното налягане от две дози телмисартан са оценявани при 76 пациенти с хипертония, предимно с наднормено тегло, на възраст от 6 до < 18 години (телесно тегло ≥ 20 kg и ≤120 kg, средно 74,6 kg) след прием на телмисартан 1 mg/kg (n=29 лекувани) или 2 mg/kg (n = *31 лекувани) за* период на лечение от четири седмици. При включване в изследването наличието на вторична хипертония не е проучвано. При някои от изследваните пациенти, използваните дози са били по-високи от тези, препоръчвани за лечение на хипертония при възрастната популация, като са достигали дневна доза, съизмерима със 160 mg, която е проучвана при възрастни. След коригиране за ефекти на възрастовата група, средно промените на САН спрямо изходните стойности (първична цел) са -14,5 (1,7) mm Hg в групата на телмисартан 2 mg/kg, -9,7(1,7) mm Hg в групата на телмисартан 1 mg/kg и -6,0 (2,4) в плацебо групата. Коригираните промени в ДАН от изходните нива са съответно -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg и -3,5 (2,1) mm Hg. Промените са дозозависими. Данните за безопасност, от това проучване при пациенти на възраст от 6 до < 18 години като цяло са подобни на тези при възрастни. Безопасността при дългосрочно лечение с телмисартан при\_ деца и юноши не е оценявана. Повишение на броя на еозинофилите, съобщавано *при тази* популация пациенти, не е установено при възрастни. Клиничното му значение не е известно. Клиничните данни не позволяват да се направи заключение по отношение на ефикасността и безопасността на телмисартан, при педиатрична популация 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, намаляването на площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC0-∞) на телмисартан варира от около 6% (доза от 40 mg) до около 19% (доза от

160 mg). Три часа след приема плазмените концентрации са сходни независимо дали телмисартан е приет на гладно или с храна.

### Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 9.9,5 %), предимно с албумин и алфа-1 кисел глюкопротеин. Средният привиден обем на разпределение при достигане на равновесно състояние (Vdss) е около 500 1.

### Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация на изходното вещество до глюкуронид. Не е установена фармакологична активност на конюгата.

### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с биекспоненциална отслабваща фармакокинетика с терминален елиминационен полуживот >20 часа. Максималната плазмена концентрация (Сmax) и в по- малка степен площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се повишава непропорционално на дозата. Няма данни за клинично значима кумулация на телмисартан при приемане в препоръчителните дози. Плазмените концентрации са по-високи при жени, отколкото при мъже, без значима връзка с ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение телмисартан се екскретира почти изцяло с фекалиите, главно като непроменено съединение. Общата екскреция с урината е < 1% от дозата. Тоталният плазмен клирънс (Cltat) е висок (около 1000 ml/min), сравнен с чернодробния кръвен поток (около 1500 ml/min).

### Специални популации

*Педиатрична популация*

Фармакокинетиката на две дози телмисартан е оценявана като вторична цел при пациенти с хипертония (п ~ 57), на възраст от 6 до < 18 години след прием на телмисартан 1 mg/kg или 2 mg/kg за период на лечение от четири седмици. Фармако кинетичните цели включват определяне на стационарното състояние на телмисартан при деца и юноши, и проучване на различията, свързани с възрастта. Въпреки, че проучването е било много малко за значима оценка на фармакокинетиката при деца под 12 години, резултатите в повечето случаи са в съответствие с находките при възрастни и потвърждават нелинейността на телмисартан, особено по отношение на Сmax.

*Пол*

Наблюдавани са различия в плазмените концентрации, като Сmax и AUC са съответно около 3 и 2 пъти по-високи при жените в сравнение с мъжете.

*Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при пациентите в старческа възраст и тези под 65-годишна възраст.

*Бъбречно увреждане*

При пациенти с леко до умерено и тежко увреждане на бъбречната функция е наблюдавано удвояване на плазмените концентрации. Въпреки това, по-ниски плазмени концентрации са установени при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа. Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини при болни с бъбречна недостатъчност и не може да бъде отстранен чрез диализа. При пациенти с бъбречно увреждане времето на полуелиминиране не се променя.

*Чернодробно увреждане*

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробно увреждане показват повишаване на абсолютната бионаличност почти до 100%. При пациенти с чернодробно увреждане времето на полуелиминиране не се променя.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

В предклинични проучвания за безопасност, дози, водещи до експозиция сравнима с клиничния терапевтичен диапазон, са предизвикали намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), както и повишен серумен калий при нормотензивни животни. При кучета са наблюдавани дилатация и атрофия на бъбречните тубули. Освен това, при плъхове и кучета е установено увреждане на стомашната лигавица (ерозия, язви или възпаление). Тези фармакологично медиирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецептора, са предотвратени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор.

При двата вида животни са наблюдавани повишена активност на плазмения ренин и хипертрофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломеруларни клетки. Тези промени, които са също и ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, нямат клинична значимост.

Няма явни доказателства за тератогенен ефект, но при токсични нива на дозите телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на поколението като по-ниско телесно тегло, по-късно отваряне на очите и по-висока смъртност.

Няма данни за мутагенна и съответна кластогенна активност при проучвания *in vitro,* както и доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алвоген Фарма Трейдинг Юръп ЕООД

Бул. България № 86, ет. 1,

София 1680

България

# 8.НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20130093

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

Дата на първо разрешаване: 05.03.2013

Дата на подновяване: 07.10.2017

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.2019