

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |                    |
|------------------------------------------------|--------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА            |                    |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                                     | 20110700           |
| Разрешение №                                   | 68330 / 02-04-2025 |
| BG/MA/MP -                                     |                    |
| Одобрение №                                    |                    |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Актелсар 80 mg таблетки  
Actelsar 80 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (*telmisartan*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките от 80 mg са бели, овални, двойноизпъкнали, с означение T1 от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

##### Превенция на сърдечно-съдови заболявания

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост при възрастни с:

- изявено атеротромботично сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за исхемична болест на сърцето, инсулт или периферно артериално заболяване) или
- захарен диабет тип 2 с доказано увреждане на таргетен орган.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Лечение на есенциална хипертония:

Обичайната ефективна доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти се повлияват благоприятно при дневна доза от 20 mg. В случаите, когато не се постига прицелното артериално налягане, дозата на телмисартан може да се повиши до максимум 80 mg веднъж дневно. Като алтернатива, телмисартан може да се прилага в комбинация с диуретици от тиазиден тип като хидрохлоротиазид, за който е доказано, че има адитивен антихипертензивен ефект с телмисартан. При решение за повишаване на дозата, трябва да се има предвид, че максималният антихипертензивен ефект обикновено се достига 4 до 8 седмици след началото на терапията (вж. точка 5.1).

##### Сърдечно-съдова профилактика:

Препоръчителната доза е 80 mg веднъж дневно. Не е известно дали по-ниски дози от 80 mg телмисартан са ефективни за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост. Когато се предприеме лечение с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост се препоръчва внимателно проследяване на кръвното налягане и може да се наложи подходящо адаптиране на дозата на антихипертензивните лекарствени продукти.





### Специални популации:

#### *Бъбречно увреждане*

При пациенти с тежко бъбречно увреждане или на хемодиализа опитът е ограничен. При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза от 20 mg (вж. точка 4.4). Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти със слабо до умерено изразено бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Телмисартан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти със слабо до умерено изразено чернодробно увреждане дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

#### *Старческа възраст*

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

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на телмисартан при деца и юноши под 18-годишна възраст не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да се направят

### Начин на приложение

Таблетките телмисартан са предназначени за еднократна дневна перорална употреба и трябва да се приемат с течност, независимо от приема на храна.

## **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Обструктивни заболявания на жлъчните пътища
- Тежко чернодробно увреждане

Едновременната употреба на телмисартан с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1)

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Бременност

По време на бременност не трябва да се започва лечение с 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 се счита, че е от особена важност да се продължи терапията с ангиотензин II рецепторни антагонисти. При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва да бъде незабавно преустановено и ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

### Чернодробно увреждане:

Актелсар не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с обструктивни нарушения на жлъчните пътища или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3), тъй като телмисартан се елиминира предимно чрез жлъчката. При такива пациенти може да се очаква редуциран чернодробен клирънс на телмисартан. Актелсар трябва да се използва само с повишено внимание при пациенти с леко до умерено изразено чернодробно увреждане.





#### Реноваскуларна хипертония:

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на артерията към единичен функциониращ бъбрек са лекувани с лекарствени продукти, повлияващи ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съществува повишен риск от поява на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

#### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:

Когато Актелсар се прилага при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично мониториране на нивата на калия и серумното ниво на креатинина. Няма опит по отношение използването на Актелсар при пациенти, които наскоро са претърпели бъбречна трансплантация.

#### Вътресъдова хиповолемия:

При пациенти с хиповолемия или дефицит на електролити, настъпили вследствие на мощна диуретична терапия, ограничен прием на сол с храната, диария или повръщане, може да се развие симптоматична хипотония, предимно след прилагане на първата доза Актелсар. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Актелсар. Натриевият дефицит и/или хиповолемията трябва да бъдат коригирани преди да се приложи Актелсар.

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

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително 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, чиито съдов тонус и бъбречна функция са зависими предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система като телмисартан, се свързва с появата на остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм:

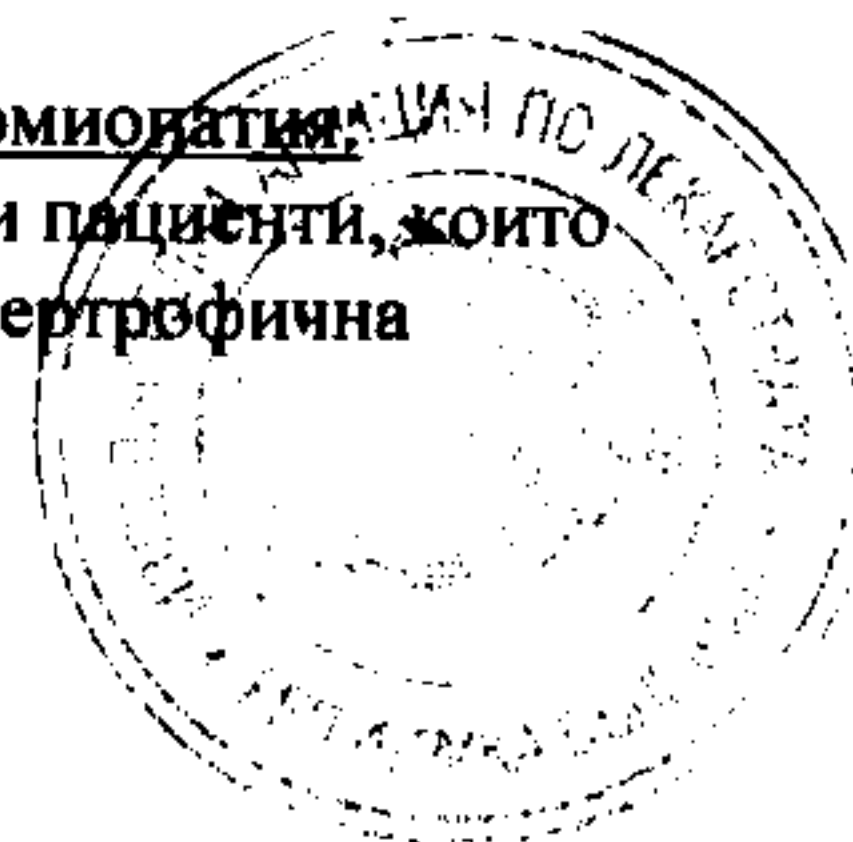
Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от терапия с антихипертензивни лекарствени продукти, които действат чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Поради това употребата на телмисартан не се препоръчва.

#### Интестинален ангиоедем

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

#### Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия:

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





### Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарствени продукти

При тези пациенти може да настъпи хипогликемия при лечение с телмисартан. Ето защо, при тези пациенти трябва да се предприеме подходящо проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано.

### Хиперкалиемия:

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

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

Преди да се предприеме едновременното приложение 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 други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствени продукти или терапевтични групи лекарства, които могат да провокират появата на хиперкалиемия са калий-съдържащи заместители на солта, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни събития и по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (напр. инфекциозни заболявания), клетъчно лизиране (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, обширна травма).

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

### Етнически различия

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти очевидно имат по-слабо антихипертензивно действие при пациенти от черната раса, в сравнение с другите раси, вероятно поради по-високата честота на състояния с ниско ниво на ренин при популацията чернокожи пациенти с хипертония.

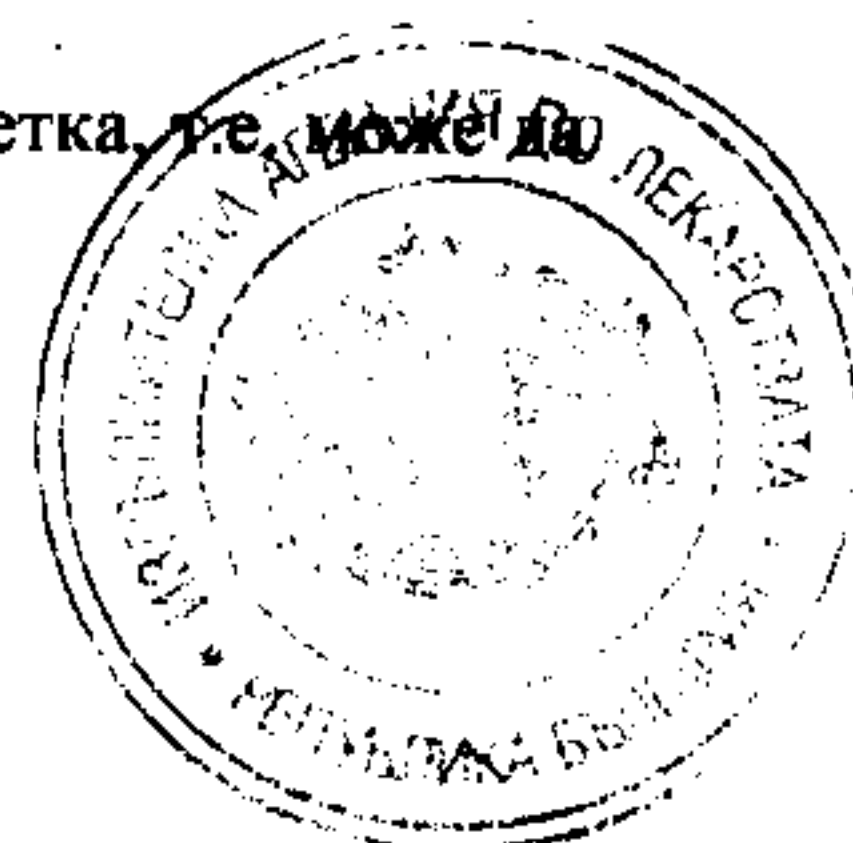
### Други:

Както и при други антихипертензивни средства, значителното понижаване на артериалното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечно-съдово заболяване, може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчен инсулт.

Помощни вещества:

### Натрий

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





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

##### Дигоксин

При едновременно приложение на телмисартан с дигоксин се наблюдава средно повишаване на максималната плазмена концентрация на дигоксин с 49% и на най-ниската концентрация с 20%. В началото на лечението, при коригиране на дозата и при прекратяване на терапията с телмисартан концентрациите на дигоксин трябва да се мониторира, за да се поддържат в рамките на терапевтичния диапазон.

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

Възникването на хиперкалиемия зависи от свързаните с това рискови фактори. Рискът се повишава при по-горе посочените терапевтични комбинации. Рискът е особено висок при комбинация с калий-съхраняващи диуретици и при комбиниране с калий-съдържащи 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.

*Едновременно приложение не се препоръчва*

##### Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки:

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, както е телмисартан, намаляват предизвиканата от диуретици загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащи заместители на солта, могат да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако едновременното им приложение е показано поради установена хипокалиемия, то трябва да се извършва с повишено внимание и при мониториране на серумния калий.

##### Литий:

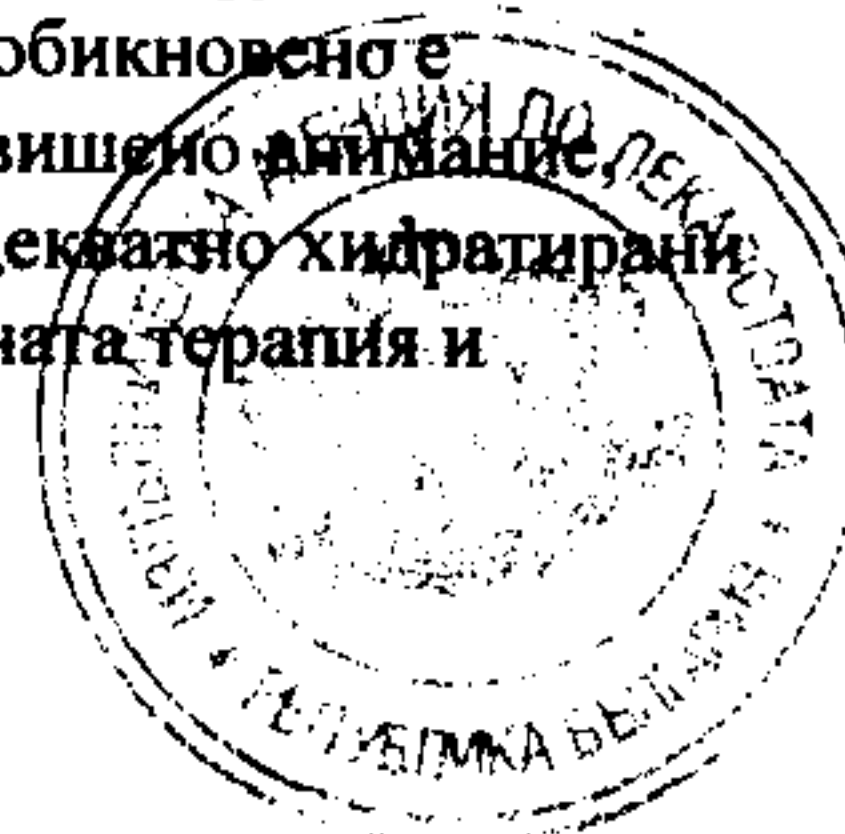
При едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан, са наблюдавани обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и прояви на токсичност. Ако тази комбинация е доказано необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумните нива на лития.

*Едновременното приложение изисква повишено внимание при*

##### Нестероидни противовъзпалителни средства

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

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможна поява на остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина, комбинацията трябва да се прилага 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 комбинираната терапия и периодично след това.





В едно проучване, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл е довела до 2,5-кратно покачване на  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  на рамиприл и рамиприлат. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

#### Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

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

*Трябва да се вземе под внимание при едновременно приложение*

#### Други антихипертензивни лекарствени продукти:

Хипотензивният ефект на телмисартан може да се повиши при комбинираната употреба 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, би могло да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да потенцират хипотензивните ефекти на всички антихипертензивни лекарства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

Освен това, алкохолът, барбитуратите, наркотиците или антидепресантите могат да засилят ортостатичната хипотония.

#### Кортикостероиди (системно приложение):

Намаляване на антихипертензивния ефект.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност:

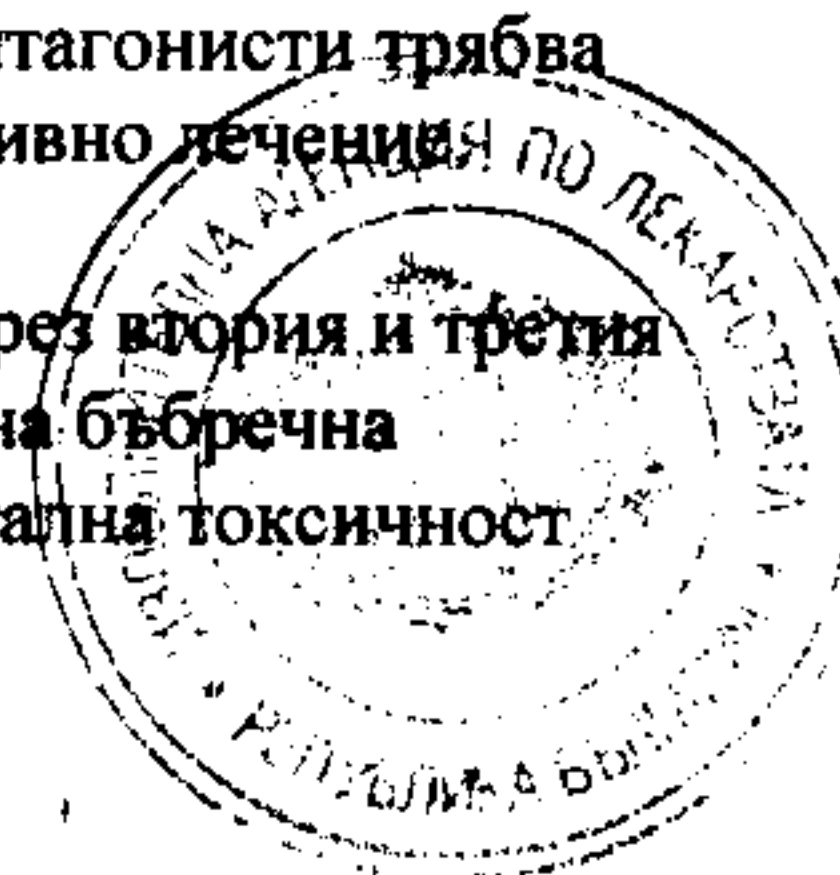
Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан при бременни жени. Проучванията при животни са показали 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 слабо повишаване на риска не може да се изключи. Тъй като не съществуват контролирани епидемиологични данни за риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, може да се приеме, че за този клас лекарства рискът е подобен. Пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност, освен, ако продължаващото лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се счита за изключително необходимо.

При установяване на бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да се преустанови и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър от бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, ретардация на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).





При експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. 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 по време на кърмене, употребата на телмисартан не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при новородени или недоносени деца.

#### Фертилитет:

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

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

Когато се шофира или работи с машини трябва да се има предвид, че когато се провежда антихипертензивна терапия, като тази с телмисартан, понякога могат да се появят замаяност и сънливост.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### *Резюме на профила на безопасност*

Сериозните нежелани лекарствени реакции са анафилактични реакции и ангиоедем, които могат да се наблюдават рядко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $\leq 1/1\ 000$ ) и остра бъбречна недостатъчност.

Общата честота на нежеланите лекарствени реакции, докладвани при употреба на телмисартан, обикновено е сравнима с плацебо (41,4 % спрямо 43,9 %) при пациенти, лекувани за хипертония в плацебо-контролирани проучвания. Честотата на нежеланите реакции не е дозозависима и не показва корелация с пола, възрастта или расата на пациентите. Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост, е сходен с този, наблюдаван при пациенти с хипертония.

Изброените по-долу нежелани реакции отразяват резултатите от контролирани клинични проучвания при пациенти, лекувани за хипертония и от постмаркетингови съобщения. Вzeti са под внимание и сериозни нежелани лекарствени реакции и нежелани реакции, които са довели до прекратяване на лечението, за което се съобщава в три дългосрочни клинични проучвания, включващи 21 642 пациенти, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост за период до шест години.

#### *Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат*

Нежеланите реакции са категоризирани според честотата, като се използва следната класификация: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тежестта.

#### **Инфекции и инфестации**

##### **Нечести:**

Инфекция на пикочните пътища, включително цистит, инфекции на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит

##### **Редки:**

Сепсис, включително с фатален изход\*

Нарушения на кръвта и лимфната система  
AT/H/0335/002-003/LA/025





|                                                       |                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нечести:                                              | Анемия                                                                                                |
| Редки:                                                | Еозинофилия, тромбоцитопения                                                                          |
| <b>Нарушения на имунната система</b>                  |                                                                                                       |
| Редки:                                                | Анафилактична реакция, свръхчувствителност                                                            |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>           |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Хиперкалиемия                                                                                         |
| Редки:                                                | Хипогликемия (при пациенти с диабет)                                                                  |
| <b>Психични нарушения</b>                             |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Инсомния, депресия                                                                                    |
| Редки:                                                | Тревожност                                                                                            |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                  |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Синкоп                                                                                                |
| Редки:                                                | Сънливост                                                                                             |
| <b>Нарушения на очите</b>                             |                                                                                                       |
| Редки:                                                | Нарушено зрение                                                                                       |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                 |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Вертиго                                                                                               |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                             |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Брадикардия                                                                                           |
| Редки:                                                | Тахикардия                                                                                            |
| <b>Съдови нарушения</b>                               |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Хипотония*, ортостатична хипотония                                                                    |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Диспнея, кашлица                                                                                      |
| Много редки:                                          | Интерстициална белодробна болест*                                                                     |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                      |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Болка в областта на корема, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане                                 |
| Редки:                                                | Сухота в устата, стомашен дискомфорт, дисгеузия                                                       |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                       |                                                                                                       |
| Редки:                                                | Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение*                                                   |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>         |                                                                                                       |
| Нечести:                                              | Пруритус, хиперхидроза, обрив                                                                         |
| Редки:                                                | Ангиедем (също и с фатален изход), екзема, еритема, уртикария, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив |





#### Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

|          |                                                                                |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Нечести: | Болка в гърба (напр. ишиас), мускулни спазми, миалгия                          |
| Редки:   | Артралгия, болка в крайниците, болки в сухожилията (тендинитоподобни симптоми) |

#### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

|          |                                                               |
|----------|---------------------------------------------------------------|
| Нечести: | Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност |
|----------|---------------------------------------------------------------|

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

|          |                                    |
|----------|------------------------------------|
| Нечести: | Болка в гърдите, астения (слабост) |
| Редки:   | Грипоподобно заболяване            |

#### Изследвания

|          |                                                                                                                                          |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нечести: | Повишени стойности на креатинин в кръвта                                                                                                 |
| Редки:   | Понижен хемоглобин, повишаване на пикочната киселина в кръвта, повишаване на чернодробните ензими, повишена креатин фосфокиназа в кръвта |

\* за допълнително описание, моля вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции*”

#### *Описание на избрани нежелани лекарствени реакции*

##### Сепсис

В проучването PROFESS е наблюдавана повишена честота на възникване на сепсис при употребата на телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайно или да е свързано с механизъм, непознат за момента (вж. също точка 5.1).

##### Хипотония

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

##### Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан са наблюдавани при японски пациенти. С по-голяма вероятност тези нежелани реакции се появяват при японски пациенти.

##### Интерстициална белодробна болест

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

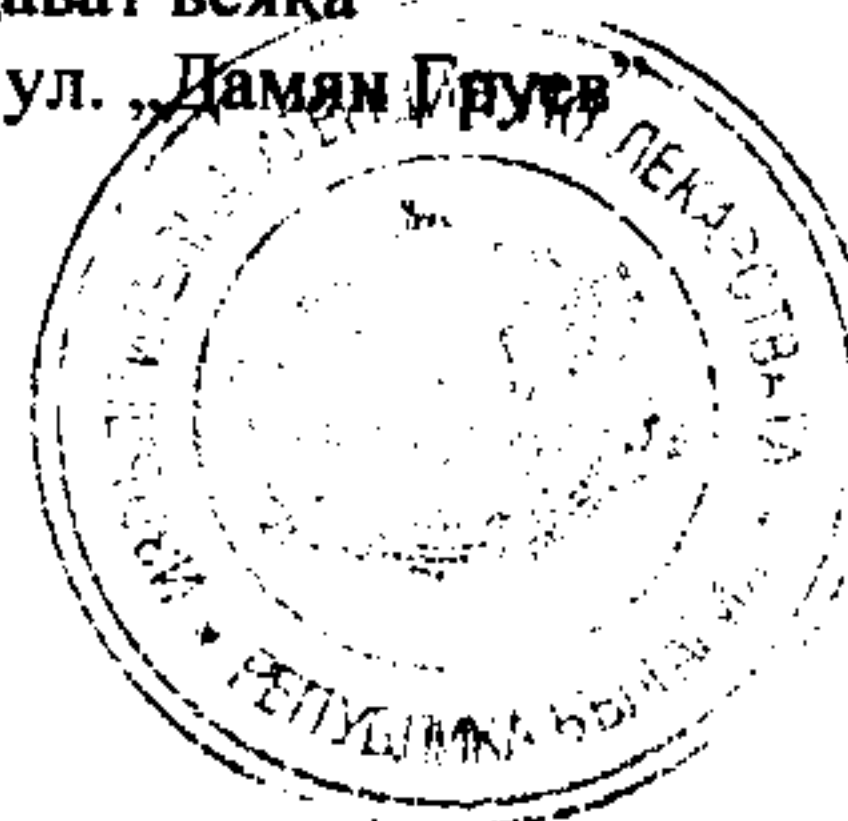
Съобщени са случаи на интестинален ангиоедем след употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти (вж. точка 4.4).

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Данните за предозиране при хора са ограничени.





**Симптоми:** Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия; освен това също се съобщава за брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

**Лечение:** Телмисартан не се отстранява чрез хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и да се прилага симптоматична и поддържаща терапия. Лечението зависи от времето, което е изминало от поглъщането и тежестта на симптомите. Възможните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. При лечението на предозирането може да е от полза употребата на активен въглен. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат обемни и солеви заместители.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

**Фармакотерапевтична група:** Ангиотензин II антагонист, АТС код: C09CA07.

#### Механизъм на действие:

Телмисартан е активен при перорално приложение и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване с AT1 рецепторен подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не оказва никакво частично агонистично действие спрямо AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е трайно. Той не притежава афинитет към другите рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, нито ефектите от тяхното свръхстимулиране от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан.

Плазмените нива на алдостерон се понижават от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин, нито блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това, не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

При хора, дозата от 80 mg телмисартан почти напълно 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.

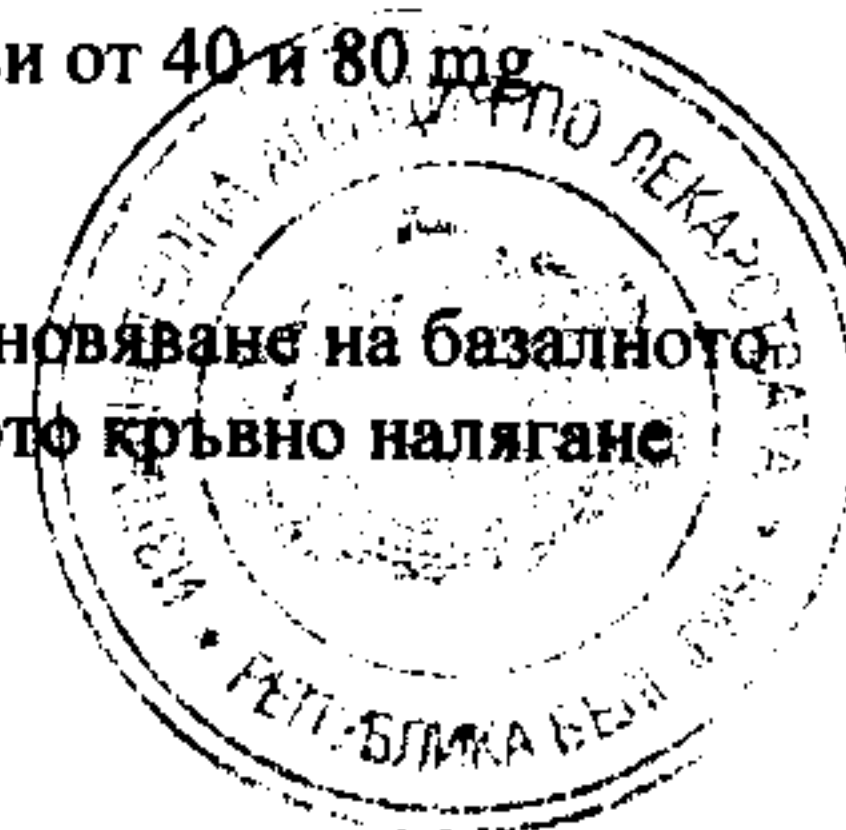
#### Клинична ефикасност и безопасност:

##### Лечение на есенциална хипертония

След прилагане на първата доза телмисартан антихипертензивният ефект настъпва постепенно в продължение на 3 часа. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига 4 до 8 седмици след началото на лечението и се поддържа при продължителна терапия.

След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80 % след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични изпитвания.

Налице е очевидна тенденция за връзка между дозата и времето на възстановяване на базалното систолно кръвно налягане (SBP). В това отношение, данните за диастолното кръвно налягане (DBP) са непостоянни.





При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Наличието на диуретичен и натриуретичен ефект на лекарствения продукт, които евентуално допринасят за хипотензивното действие на лекарствения продукт, все още не е доказано. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

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

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

#### Превенция на сърдечно-съдови заболявания

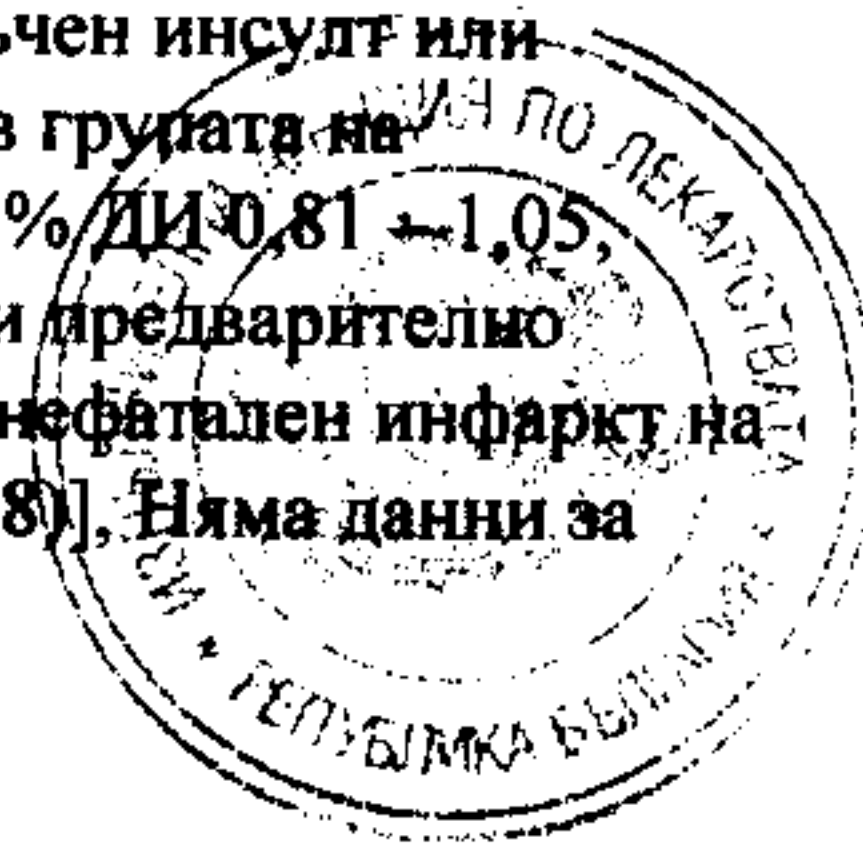
В проучването **ONTARGET** (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) (Текущо глобално проучване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) се сравняват ефектите от лечение с телмисартан, рамиприл и с комбинация от телмисартан и рамиприл върху сърдечно-съдовите показатели на 25 620 пациенти на възраст 55 години и повече, с анамнеза за исхемична болест на сърцето, инсулт, преходна исхемична атака (TIA), периферна артериална болест или захарен диабет тип 2, придружени с доказателства за терминално органно увреждане (напр. ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), което се среща при популация с риск от възникване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани към една от следните три групи на лечение: с 80 mg телмисартан (n = 8 542), 10 mg рамиприл (n = 8 576), или с комбинация от 80 mg телмисартан плюс 10 mg рамиприл (n = 8 502) и са наблюдавани със средно време на проследяване от 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 конгестивна 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, p (non-inferiority) = 0,0019 при граница 1,13). Процентът на случаите на смъртност по различни причини е съответно 11,6 % и 11,8 % сред пациентите, лекувани с телмисартан и рамиприл.

Установено е, че ефективността 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), p (non-inferiority) = 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 на 80 mg телмисартан (n = 2 954) или плацебо (n = 2 972) с непоносимост към ACE инхибитори, със сходни критерии за включване като тези на проучването ONTARGET, като и двете се прилагат в допълнение към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяването е 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 конгестивна 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, p = 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 инсулт [0,87 (95 % ДИ 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Няма данни за





полза по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95 % ДИ 0,85 – 1,24).

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

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

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

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

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

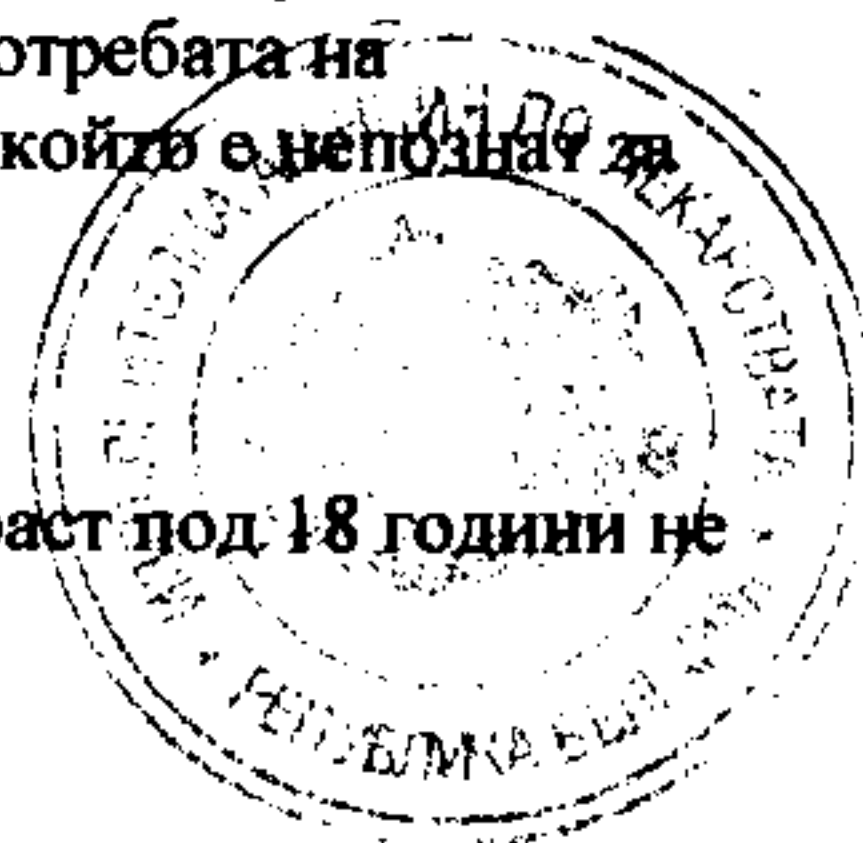
По-рядко се съобщава за кашлица и ангиоедем при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато при пациенти, лекувани с телмисартан се съобщава по-често за хипотония.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не увеличава ползата спрямо рамиприл или телмисартан самостоятелно. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността по всяка причина, 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 телмисартан в сравнение с плацебо, 0,70 % спрямо 0,49 % [RR 1,43 (95 % доверителен интервал 1,00 – 2,06)]; честотата на възникване на сепсис с фатален изход е повишена при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите на плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан, може да е случайна находка или да е свързана с механизъм, който е непознат в момента.

#### Педиатрична популация

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





Хипотензивните ефекти на две дози телмисартан са оценени при 76 пациенти с хипертония, предимно с наднормено тегло на възраст от 6 до <18 години (телесно тегло  $\geq 20$  kg и  $\leq 120$  kg, средно 74,6 kg) след прием на 1 mg/kg (n = 29 лекувани) или 2 mg/kg (n = 31 лекувани) телмисартан за период на лечение от четири седмици. При включване в проучването пациентите не са изследвани за наличие на вторична хипертония. При някои от изследваните пациенти използваните дози са по-високи от тези, препоръчвани за лечението на хипертония в популацията на възрастни и достигат дневна доза сравнима със 160 mg, която се изпитва при възрастни. След адаптиране на ефектите спрямо възрастовата група средните промени на систоличното кръвно налягане (SBP) в сравнение с изходните стойности (първична цел) са -14,5 (1,7) mm Hg за групата, приемала 2 mg/kg телмисартан; -9,7 (1,7) mm Hg за групата на лечение с телмисартан 1 mg/kg и -6,0 (2,4) в плацебо групата. Адаптираните промени на диастоличното кръвно налягане (DBP), в сравнение с изходните стойности са съответно -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mmHg и -3,5 (2,1) mmHg. Промените са дозозависими. Данните за безопасност от това проучване при пациенти на възраст от 6 до <18 години като цяло са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Безопасността след продължително лечение с телмисартан при деца и юноши не е оценявана.

Увеличение на броя на еозинофилите, за което се съобщава при тази популация пациенти не е наблюдавано при възрастни. Клиничното значение и значимостта на тези данни са неизвестни. Тези клинични данни не позволяват да се направи заключение относно ефикасността и безопасността на телмисартан при педиатричната популация с хипертония.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност за телмисартан е около 50 %.

Когато телмисартан се приема с храна, редуцията на площта под кривата на плазмена концентрация-време (AUC<sub>0-∞</sub>) на телмисартан варира от около 6 % (доза от 40 mg) до около 19 % (доза от 160 mg). Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема на гладно или с храна.

### Линейност/нелинейност

Малкото намаление на AUC не се очаква да доведе до отслабване на терапевтичната ефикасност.

Не съществува линейна взаимовръзка между дозата и плазмените концентрации. C<sub>max</sub> и в по-малка степен AUC се повишават непропорционално при дози над 40 mg.

### Разпределение

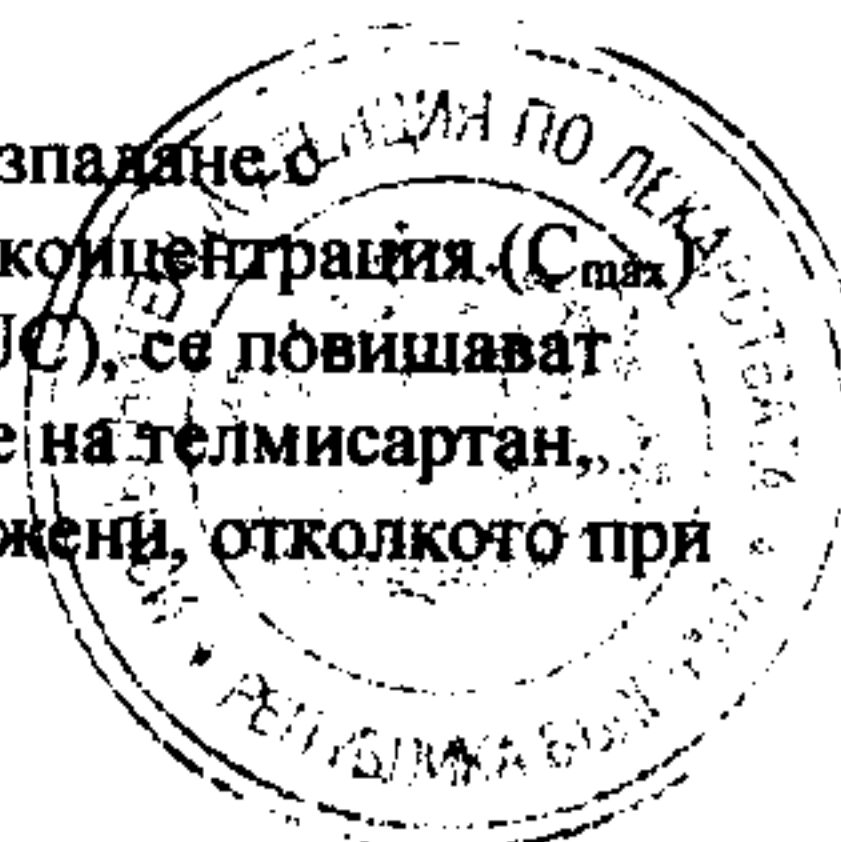
Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5 %), предимно с албумина и алфа-1 киселия гликопротеин. Средният обем на разпределение (V<sub>dss</sub>) при достигане на стационарно състояние е приблизително 500 l.

### Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез конюгация до глюкуронид на изходното вещество. За конюгата не е била установена метаболитна активност.

### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с биекспоненциална фармакокинетика на разпадане с терминален елиминационен полуживот > 20 часа. Максималната плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) и в по-малка степен площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC), се повишават непропорционално на дозата. Няма данни за клинично значимо кумулиране на телмисартан, приет в препоръчаните дози. Плазмените концентрации са по-високи при жени, отколкото при мъже, без това да е свързано с влияние върху ефикасността.





След перорално (и интравенозно) приложение телмисартан се екскретира почти изцяло с фекалиите, главно като непроменено съединение. Кумулативната екскреция чрез урината е < 1 % от дозата. Общият плазмен клирънс (Cl<sub>tot</sub>) е висок (приблизително 1 000 ml/min) сравнен с чернодробния кръвен поток (около 1 500 ml/min).

#### Специални популации

##### Педиатрична популация:

Фармакокинетиката на две дози телмисартан е оценена като вторична цел при пациенти с хипертония (n = 57) на възраст от 6 до <18 години след прием на телмисартан в дози 1 mg/kg или 2 mg/kg за период на лечение от четири седмици. Фармакокинетичните цели са да се определи времето за достигане на равновесно състояние на телмисартан при деца и юноши и изследване на различия, свързани с възрастта. Въпреки че проучването е твърде малко, за достоверна оценка на фармакокинетиката при деца на възраст под 12 години, резултатите като цяло съответстват на тези, установени при възрастни и потвърждават нелинейността на телмисартан, особено за C<sub>max</sub>.

##### Пол:

Наблюдавани са свързани с пола разлики в плазмените концентрации, като C<sub>max</sub> и AUC са били приблизително 3- и 2-пъти по-високи съответно при жени в сравнение с мъже.

##### Старческа възраст:

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава при пациенти в старческа възраст и тези, по-млади от 65 годишна възраст.

##### Бъбречно увреждане:

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

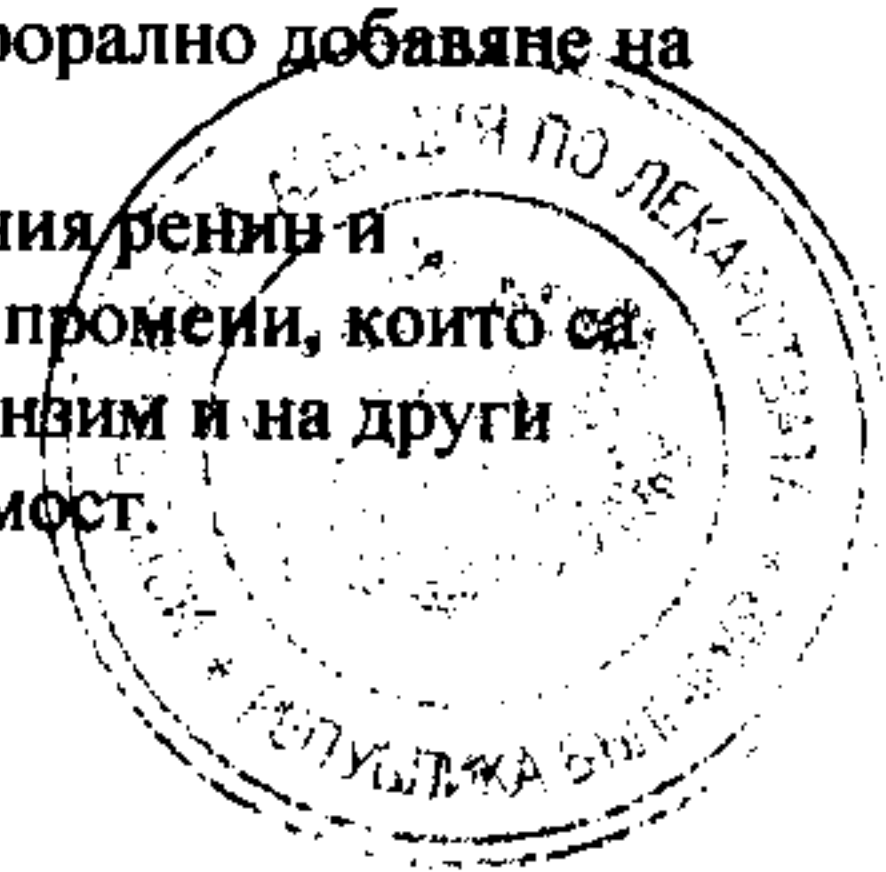
##### Чернодробно увреждане:

Фармакокинетични изпитвания при пациенти с чернодробни увреждания показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100 %. Елиминационният полуживот при пациенти с чернодробни увреждания не е променен.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При предклиничните проучвания за безопасност, дозите водещи до експозиция, сравнима с клиничния терапевтичен диапазон, предизвикват намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на урея и креатинин в кръвта), както и повишен калий в серума на нормотензивни животни. При кучета са наблюдавани дилатация на бъбречните тубули и атрофия. Освен това, при плъхове и кучета е отбелязано увреждане на стомашната лигавица (ерозии, язви или възпаление). Тези фармакологично медиранни нежелани ефекти, известни от предклиничните изпитвания както за инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, така и за ангиотензин II рецепторните антагонисти се предотвратяват чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор.

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





Няма явни доказателства за тератогенен ефект, обаче, при токсични дози на телмисартан се наблюдава ефект върху постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло и забавено отваряне на очите.

Няма данни за мутагенна и съответна кластогенна активност при изпитвания *in vitro* и няма доказателства за карциногенност при плъхове и мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Магнезиев стеарат  
Кроскармелоза натрий  
Манитол (E421)  
Повидон (K-29/32)  
Калиев хидроксид

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Алуминий/Алуминий блистери:  
Да се съхраняват в оригиналната опаковка, за да се предпазят от светлина.

Опаковка за таблетки от HDPE с капачка от LDPE:  
Опаковката за таблетки да бъде плътно затворена, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Алуминий/Алуминий блистери: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 таблетки  
Опаковка за таблетки от HDPE с капачка от LDPE и сушител: 30, 250 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

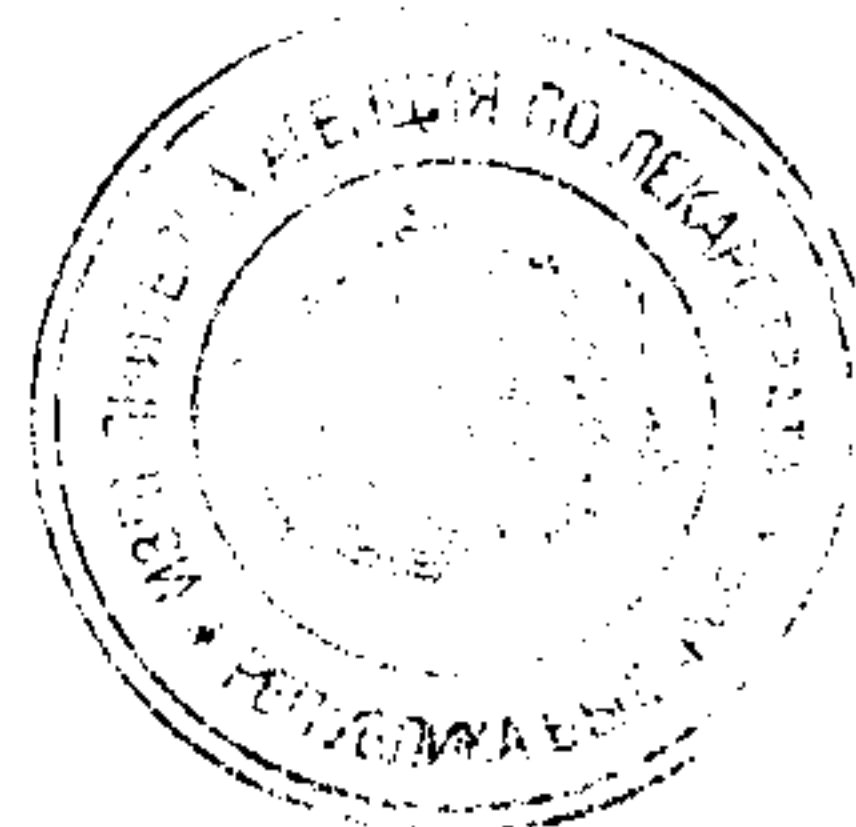
Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. № 20110400  
AT/H/0335/002-003/IA/025





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

Дата на първо разрешаване: 30. 06. 2011 г.

Дата на последно подновяване: 11.11.2016 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12.01.2025

