

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |                    |
|------------------------------------------------|--------------------|
| КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА              |                    |
| Кратка характеристика на продукта Приложение I |                    |
| Към Рег. №                                     | 20110276           |
| Разрешение №                                   | 70259 / 23-10-2025 |
| ВГ/МА/МР                                       |                    |
| Датум на издана №                              |                    |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Телмитан 80 mg таблетки

Telmitan 80 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Телмитан 80 mg таблетки: Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Телмитан 80 mg: са бели, продълговати таблетки, гравирани с вдлъбнат релефен знак "LC" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Хипертония:

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Сърдечно-съдова превенция:

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост при възрастни с:

- проявено атеротромботично сърдечно-съдово заболяване (анамнеза за коронарно сърдечно заболяване, инфаркт или периферно артериално заболяване) или
- захарен диабет тип 2 с установено увреждане на орган-мишена.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на есенциална хипертония

Обичайната ефикасна доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти получават благоприятен ефект и при дневна доза 20 mg. Ако не се постига желаното артериално налягане, дозата на телмисартан може да бъде повишена до максимум 80 mg веднъж дневно. Като алтернатива, телмисартан може да се използва в комбинация с диуретици от тиазиден тип като например хидрохлоротиазид, за които е установено, че имат адитивен ефект с телмисартан за понижаване на артериалното налягане. Когато се обмисля повишаване на дозата, трябва да се има предвид, че максималният антихипертензивен ефект обикновено се постига четири до осем седмици след началото на терапията (вж. точка 5.1).

Сърдечно-съдова превенция



Препоръчителната доза е 80 mg веднъж дневно. Не е известно дали дозите, по-ниски от 80 mg телмисартан са ефикасни за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост.

При започване на терапия с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост се препоръчва постоянно следене на кръвното налягане и, ако е необходимо, регулиране на лекарствата, които понижават кръвното налягане.

#### Специални популации

##### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане или такива, които са на хемодиализа, опитът е ограничен.

При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза - 20 mg (вж. точка 4.4). За пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага адаптиране на дозата.

##### Чернодробно увреждане

Телмитан е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане дозата не трябва да превишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

##### Старческа възраст

За пациентите в старческа възраст не е необходимо адаптиране на дозата.

##### Педиатрична популация

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

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

##### Начин на приложение

Таблетките телмисартан са за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, с или без 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 нарушения на жлъчните пътища
- Тежко чернодробно увреждане.

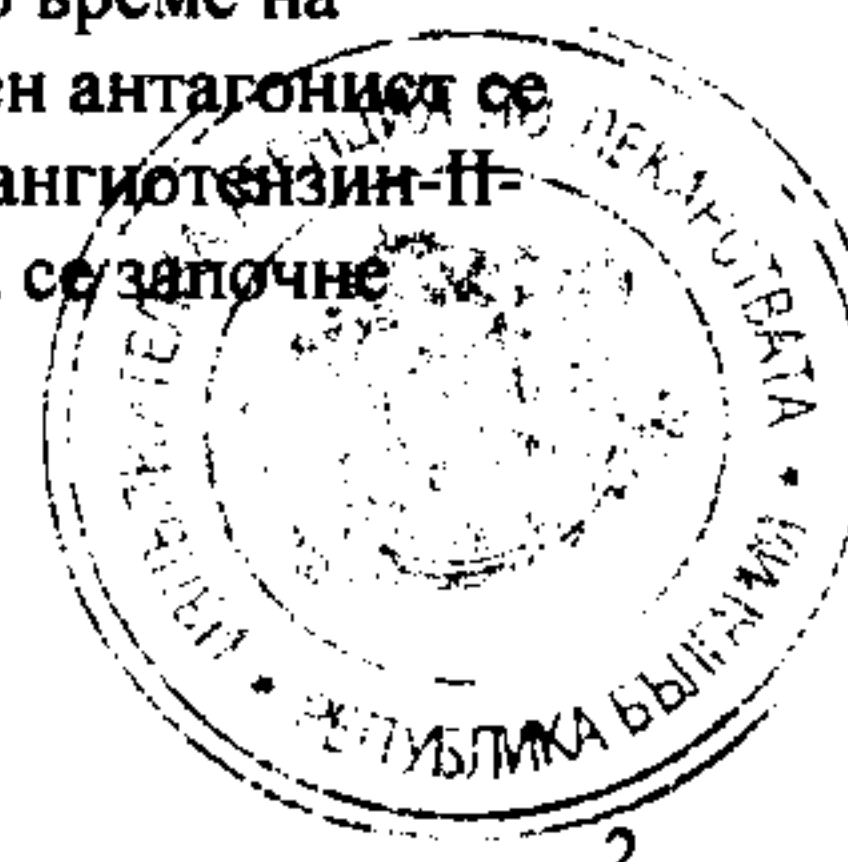
Едновременното използване на телмисартан и лекарствени продукти, съдържащи алискирен, е противопоказано при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

#### **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, планиращи бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако продължаването на терапията с ангиотензин-II-рецепторен антагонист се смята за категорично необходимо. Когато се установи бременност, лечението с ангиотензин-II-рецепторни антагонисти трябва да се прекрати незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

##### Чернодробно увреждане



Телмитан не трябва да се дава на пациенти с холестаза, обструктивни нарушения на жлъчните пътища или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3), тъй като телмисартан се елиминира предимно с жлъчката. При такива пациенти може да се очаква понижен чернодробен клирънс на телмисартан. При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане Телмитан трябва да се използва предпазливо.

#### Реновазална хипертония

Когато пациенти с двустранна стеноза на бъбречните артерии или със стеноза на артерията на единствения функциониращ бъбрек се лекуват с лекарствени продукти, които засягат ренин-ангиотензин-алдостероновата система, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

#### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато Телмитан се прилага на пациенти с увредена бъбречна функция, се препоръчва периодична проверка на нивата на серумния калий и креатинин. Няма опит по отношение употребата на Телмитан при пациенти с наскоро трансплантиран бъбрек.

#### Вътресъдова хиповолемия

При пациенти с хиповолемия и/или дефицит на натрий вследствие на мощна диуретична терапия, ограничен прием на сол с храната, диария или повръщане, може да се развие симптоматична хипотония, главно след първата доза Телмитан. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди прилагането на Телмитан. Хиповолемията и недостигът на натрий трябва да бъдат коригирани преди приложението на Телмитан.

#### Двойна блокада 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 с 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, чийто 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, е било свързано с появата на остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или в редки случаи - на остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм

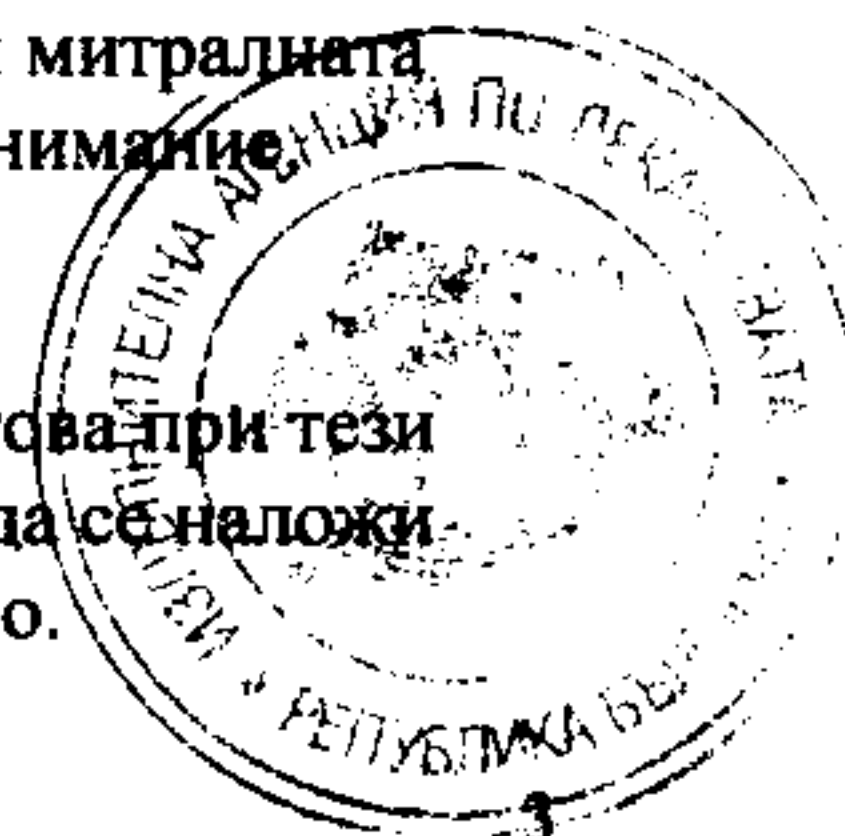
Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от терапия с антихипертензивни лекарствени продукти, действащи посредством инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Затова употребата на телмисартан не се препоръчва.

#### Стеноза на аортна и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

Както и при останалите вазодилататори, при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия е необходимо особено внимание.

#### Пациенти с диабет на лечение с инсулин или антидиабетни лекарства

При тези пациенти може да настъпи хипогликемия при лечение с телмисартан. Затова при тези пациенти трябва да се обмисли подходящо наблюдение 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, пациенти с диабет, пациенти, лекувани едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия и/или пациенти с интеркурентни заболявания, хиперкалиемията може да бъде смъртоносна.

Преди обмислянето на едновременната употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да бъде оценено съотношението полза/риск. Главните рискови фактори за хиперкалиемия, които трябва да се вземат предвид са:

- Захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (> 70 години).
- Комбинацията с един или повече лекарствени продукти, които имат ефект върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствени продукти или терапевтични класове лекарствени продукти, 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 продукти (НСПВС, включително селективни инхибитори на COX-2), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни състояния, особено дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошаване на бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на бъбреците (напр. при инфекциозни заболявания), клетъчно разрушаване (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, масивна травма).

Препоръчва се внимателно мониториране на серумния калий при пациентите в риск (вж. точка 4.5).

### 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.

### Етнически различия

Както и при инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, телмисартан и останалите ангиотензин-II-рецепторни антагонисти имат по-слабо изразен понижаващ артериалното налягане ефект при пациенти от черната раса в сравнение с другите раси, вероятно поради по-високата честота на ниско ниво на ренин при пациентите с високо кръвно налягане в тази популация.

### Други

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

### Помощни вещества

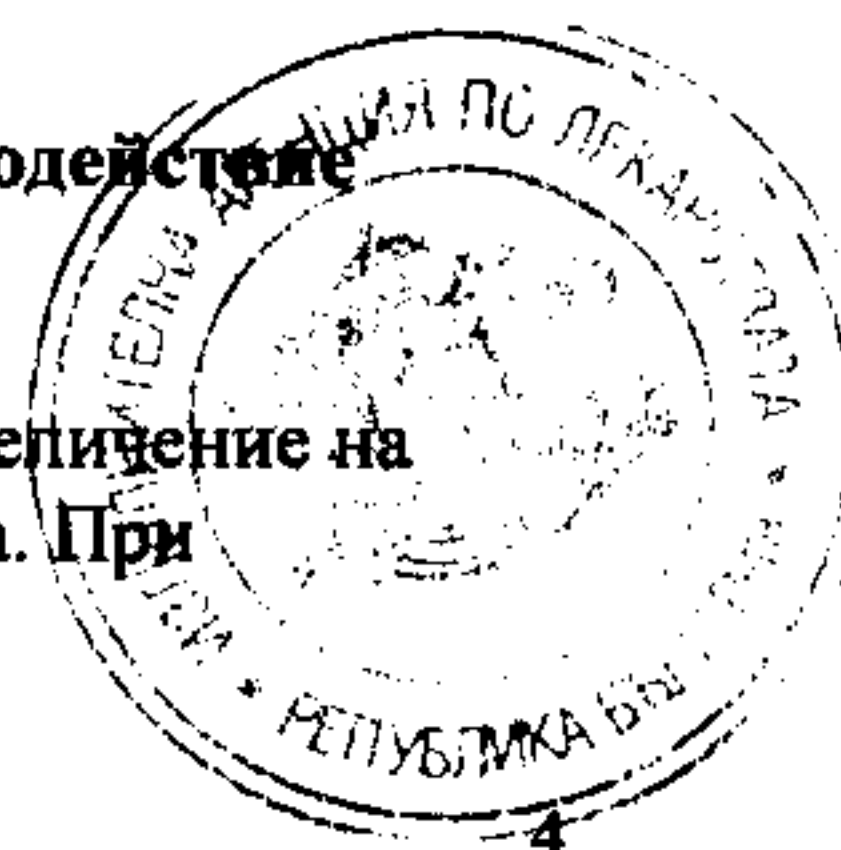
Телмитан 80 mg таблетки съдържа натрий.

Това лекарство 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

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, се наблюдава средно увеличение на пиковата (с 49 %) и на минималната (с 20 %) плазмена концентрация на дигоксина. При



започване, промяна на дозата или прекратяване на употребата на телмисартан, контролирайте нивата на дигоксин с цел да се поддържат нивата в терапевтичните граници.

Подобно на други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, телмисартан може да провокира появата на хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Рискът може да се повиши при терапевтична комбинация с други лекарствени продукти, които също могат да провокират появата на хиперкалиемия (калий-съдържащи заместители на солта, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм).

Появата на хиперкалиемия зависи от рисковите фактори. Рискът се повишава в случай на гореспоменатите терапевтични комбинации. Той е особено висок при комбинация с калий-съхраняващи диуретици и при комбинация с калий-съдържащи заместители на солта. Комбинирането с АСЕ-инхибитори или НСПВС например, носи по-нисък риск при условие, че стриктно се спазват предпазните мерки за употреба.

*Едновременна употреба, която не се препоръчва*

#### Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Ангиотензин-II-рецепторните антагонисти като телмисартан намаляват индуцираната от диуретици загуба на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, могат да доведат до значително повишение на серумния калий. Ако едновременната им употреба е показана поради документирана хипокалиемия, те трябва да се използват предпазливо и с често контролиране на серумния калий.

#### Литий

Има съобщения за обратимо повишение на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, както и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан. Ако такава комбинация се окаже необходима, се препоръчва внимателно мониториране на серумното ниво на литий.

*Едновременна употреба, която изисква предпазливост*

#### Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

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

При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. пациенти с дехидратация или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин-II-рецепторни антагонисти и лекарства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително възможно развитие на остра бъбречна недостатъчност, което обикновено е обратимо. Затова комбинацията трябва да се използва предпазливо, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да се обмисли мониториране на бъбречната функция след започване на комбинираната терапия и периодически след това.

В едно проучване едновременната употреба на телмисартан и рамиприл е довела до 2,5-кратно повишение на  $AUC_{0-24}$  и  $C_{max}$  на рамиприл и рамиприлат. Клиничното значение на тази находка е неизвестно.

#### 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 хипотония при започване на терапия с телмисартан.



*Да се имат предвид при едновременна употреба:*

#### Други антихипертензивни продукти

Понижаващият артериалното налягане ефект на телмисартан, може да бъде усилен от комбинираната употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

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

Като се имат предвид техните фармакологични свойства, може да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да потенцират хипотензивните ефекти на всички антихипертензивни лекарства, включително телмисартан: баклофен, амифостин. Освен това алкохолът, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти могат да засилят ортостатичната хипотония.

#### Кортикостероиди (системно приложение)

Понижават антихипертензивния ефект.

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

#### Бременност

Употребата на ангиотензин-II-рецепторни антагонисти не се препоръчва по време на 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).

Липсват адекватни данни за употребата на Телмитан при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни по отношение на тератогенния риск след експозиция на ACE-инхибитори по време на първия триместър от бременността не са еднозначни; все пак не може да се изключи леко повишение на риска. Въпреки, че не съществуват контролирани епидемиологични данни относно риска, свързан с ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, при този клас лекарства може да съществуват подобни рискове. Освен ако продължаването на лечението с ангиотензин-II-рецепторни антагонисти се счита за изключително необходимо, пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност.

При установяване на бременност лечението с ангиотензин-II-рецепторни антагонисти трябва да се прекрати незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

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

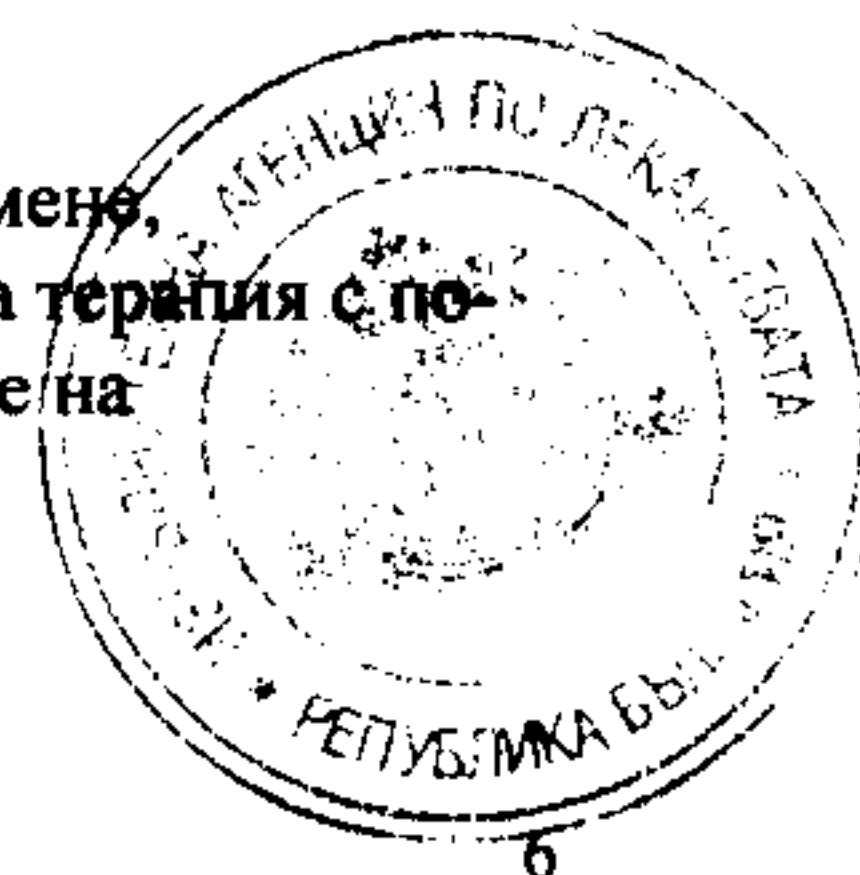
Ако през втория или третия триместър на бременността е прилаган ангиотензин-II-рецепторен антагонист, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.

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

#### Кърмене

Тъй като липсва информация относно употребата на телмисартан по време на кърмене, употребата му не се препоръчва и за предпочитане е използването на алтернативна терапия с по-добре установен профил на безопасност по време на кърмене, особено при кърмене на новородени или недоносени деца.

#### Фертилитет



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

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

При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че когато се приемат антихипертензивни лекарствени продукти като Телмитан, понякога могат да се появят световъртеж или сънливост.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Кратко изложение на профила на безопасност

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

Общата честота на нежеланите лекарствени реакции, докладвани с телмисартан, обикновено е била сравнима с плацебо (41,4% спрямо 43,9 %) при контролирани проучвания при пациенти, при които е прилаган за лечение на хипертония. Честотата на нежеланите реакции не е била свързана с дозата и не е показала корелация с пола, възрастта или расата на пациентите. Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост, е подобен на този, получен при пациенти с хипертония.

Нежеланите лекарствени реакции, описани по-долу, са събрани от контролирани клинични изпитвания при пациенти, лекувани по повод хипертония и от постмаркетингови съобщения. В списъка са отчетени и сериозните нежелани реакции и нежеланите реакции, водещи до прекъсване, докладвани в три клинични дългосрочни проучвания с 21 642 пациенти, лекувани с телмисартан в продължение на до шест години за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост.

##### Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите реакции са групирани в зависимост от честотата като се използва следната конвенция: 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 ( $< 1/10\,000$ ).

Във всяка група за честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Инфекции и инфестации

Нечести:

Инфекция на уринарния тракт, включително цистит, инфекция на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит.

Редки:

Сепсис, включително с летален изход<sup>1</sup>

##### 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                                                                                                                 |
| <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:                                                                | Световъртеж                                                                                                                |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                                               |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Брадикардия                                                                                                                |
| Редки:                                                                  | Тахикардия                                                                                                                 |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                 |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Хипотония <sup>2</sup> , ортостатична хипотония                                                                            |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                   |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Диспнея, кашлица                                                                                                           |
| Много редки:                                                            | Интерстициална белодробна болест <sup>4</sup>                                                                              |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                        |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Коремни болки, диария, диспепсия, газове, повръщане                                                                        |
| Редки:                                                                  | Сухота в устата, стомашен дискомфорт, дисгеузия                                                                            |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                         |                                                                                                                            |
| Редки:                                                                  | Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение <sup>3</sup>                                                            |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</b>                          |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Хиперхидроза, сърбеж, обриви                                                                                               |
| Редки:                                                                  | Ангиедем (включително и с летален изход), екзема, еритема, уртикария, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив.              |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</b> |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Миалгия, болки в гърба (напр. ишиас), мускулни спазми                                                                      |
| Редки:                                                                  | Артралгия, болки в крайниците, болки в сухожилията (тендинитоподобни симптоми)                                             |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                        |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Нарушения на бъбреците, включително остра бъбречна недостатъчност                                                          |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                 |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Болки в гърдите, астения (слабост)                                                                                         |
| Редки:                                                                  | Грипоподобни болести                                                                                                       |
| <b>Изследвания</b>                                                      |                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                | Повишен креатинин в кръвта                                                                                                 |
| Редки:                                                                  | Понижен хемоглобин, повишена пикочна киселина в кръвта, повишени чернодробни ензими, повишена креатинфосфокиназа в кръвта. |

<sup>1,2,3,4</sup>: за допълнително описание вижте подточка "Описание на избрани нежелани реакции".



## Описание на избрани нежелани реакции

### Сепсис

В изпитването PROfESS е наблюдавана увеличена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с плацебо. Това може да е случайно или свързано с неизвестен механизъм (вж. също точка 5.1).

### Хипотония

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

### Абнормна чернодробна функция / чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция / чернодробно нарушение от постмаркетинговия опит са наблюдавани при пациенти от японски произход. Такива нежелани реакции е по-вероятно да възникнат при пациенти от японски произход.

### Интерстициална белодробна болест

След пускането на пазара са съобщавани случаи на интерстициална белодробна болест, свързани по време с приема на телмисартан. Причинно-следствена връзка обаче не е доказана.

### Интестинален ангиоедем

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

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

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**

Данните за предозиране при хора са ограничени.

**Симптоми:** Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са били хипотония и тахикардия; освен това са съобщавани и брадикардия, световъртеж, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

**Лечение:** Телмисартан не се отстранява чрез хемодиализа. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно и да се прилага симптоматична и поддържаща терапия. Необходимите действия зависят от времето, което е изминало от поглъщането и тежестта на симптомите. Възможните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашен лаваж. В лечението на предозирането може да е полезна употребата на активен въглен. Серумните електролити и креатинин трябва да се проверяват често. Ако се развие хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и да се предприеме бързо обемно и солево заместване.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: антагонисти на ангиотензин II, самостоятелно, АТС код: C09CA07



### Механизъм на действие

Телмисартан е активен при перорално приложение специфичен антагонист на рецепторите (тип AT1) за ангиотензин II. Телмисартан измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване към рецепторите от подтип AT1, които са отговорни за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не проявява частично агонистично действие при свързване с AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е дълготрайно. Телмисартан не притежава афинитет към други рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT рецептори. Функцията 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 йонни канали. Телмисартан не инхибира ангиотензинконвертиращия ензим (кининаза II), ензима, който разгражда брадикинина. Затова не се очаква потенциране на медирано от брадикинин нежелани реакции.

При хора телмисартан в доза 80 mg почти напълно инхибира предизвикваното от ангиотензин II повишение на кръвното налягане. Инхибиращият ефект се поддържа в продължение на над 24 часа и може да бъде измерен до 48 часа.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### Лечение на есенциална хипертония:

Антихипертензивният ефект се проявява постепенно до 3 часа след първата доза телмисартан. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига след 4 до 8 седмици от началото на лечението и се поддържа при дългосрочна терапия.

Антихипертензивният ефект остава постоянен 24 часа след приемане на дозата и включва последните 4 часа преди следващата доза, както е показано от измерване на кръвното налягане в амбулаторни условия. Това е потвърдено и от съотношението между минималната и пиковата концентрация, което е над 80 % след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични изпитвания. Налице е тенденция за връзка между дозата и времето на възстановяване на базалното систолно кръвно налягане. В това отношение данните за диастолното кръвно налягане не са еднозначни.

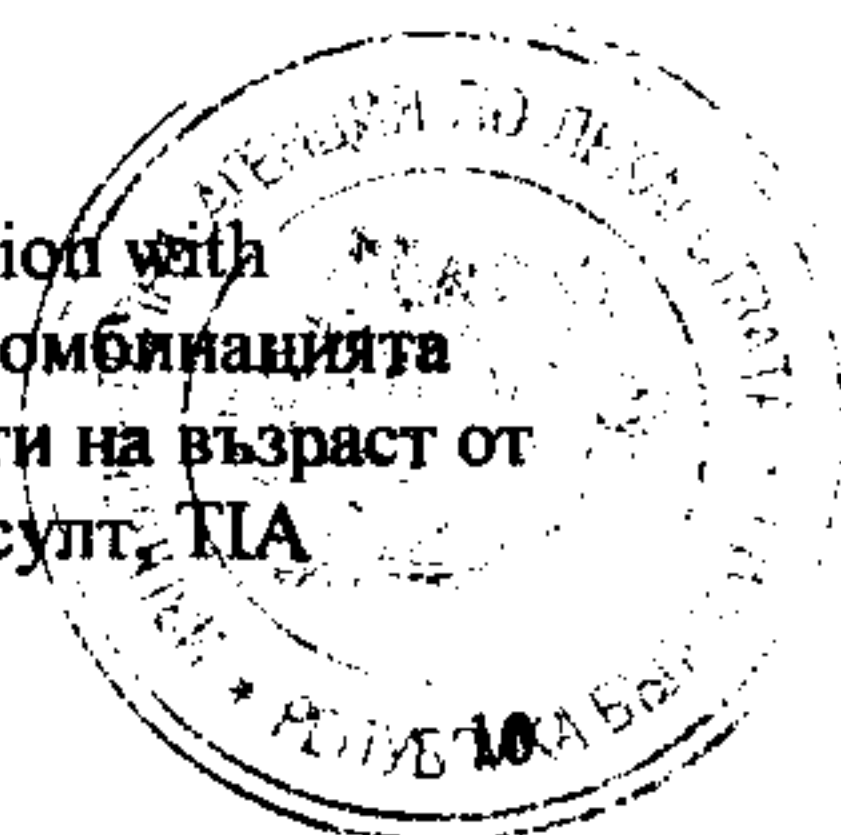
При пациенти с хипертония телмисартан понижава систолното и диастолното кръвно налягане, без да повлиява пулсовата честота. Предстои да се определи приносът на диуретичния и натриуретичния ефект за хипотензивната активност на лекарствения продукт. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима 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 в продължение на няколко дена се връща до стойностите преди лечението, без данни за rebound хипертония.

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

#### Сърдечно-съдова превенция:

В клиничното изпитване ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) са сравнени ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинацията на телмисартан с рамиприл върху сърдечно-съдовите резултати при 25 620 пациенти на възраст от 55 и повече години с анамнестични данни за коронарно артериално заболяване, инсулт, TIA.



(преходна исхемична атака), периферно артериално заболяване или захарен диабет тип 2 с установено увреждане на органи (напр. ретинопатия, хипертрофия на лявата сърдечна камера, макро- или микроалбуминурия), което е популация с риск от сърдечно-съдови събития.

Пациентите са рандомизирани към една от следните три групи за лечение: телмисартан 80 mg (n=8542), рамиприл 10 mg (n=8576) или комбинация на телмисартан 80 mg плюс рамиприл 10 mg (n=8502) с последваща средна продължителност на наблюдение 4,5 години.

Телмисартан е показал ефект, подобен на рамиприл, по отношение на намаляване на първичната съставна крайна точка на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт или хоспитализация за застойна сърдечна недостатъчност. Честотата по отношение на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7 %) и рамиприл (16,5 %). Съотношението на риска с телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (не по-малка ефикасност) = 0,0019 при граница 1,13). Общата смъртност с каквато и да е причина е била 11,6 % при пациентите, лекувани с телмисартан, и 11,8 % при лекуваните с рамиприл, съответно.

Установено е, че телмисартан е с подобна на рамиприл ефикасност по отношение на предварително зададената вторична крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (не по-малка ефикасност) = 0,0004], която е била първична крайна точка в референтното проучване HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), в което е проучен ефектът на рамиприл спрямо плацебо.

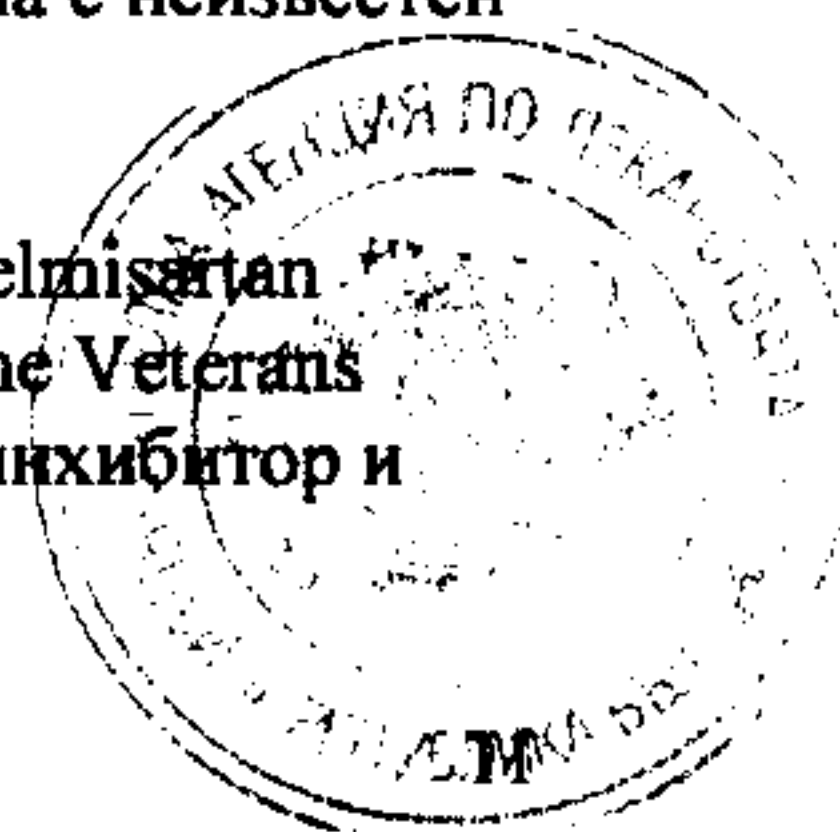
В изпитването TRANSCEND с иначе сходни критерии за включване като ONTARGET пациенти с непоносимост към ACE-инхибитори са рандомизирани за телмисартан 80 mg (n=2954) или плацебо (n=2972), като и в двете групи те са били добавка към стандартното лечение. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не е открита статистически значима разлика по отношение на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт), нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт или хоспитализация за застойна сърдечна недостатъчност [15,7 % в групата с телмисартан и 17,0 % в групата с плацебо, съотношение на риска 0,92 (95 % CI 0,81 - 1,05, p=0,22)]. Установени са доказателства за полза от телмисартан в сравнение с плацебо по отношение на предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален инсулт [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p=0,048)]. Няма доказателства за полза по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (съотношение на риска 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Кашлица и ангиоедема са съобщавани по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при лекувани с рамиприл, докато хипотония е съобщавана по-често при телмисартан.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не носи допълнителна полза в сравнение със само рамиприл или само телмисартан. Сърдечно-съдовата смъртност и общата смъртност от каквито и да са причини са числено по-високи при комбинацията. Освен това честотата на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп е значително по-висока при комбинацията. Затова комбинация от телмисартан и рамиприл не се препоръчва за тази популация.

В изпитването „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes ” (PRoFESS) при пациенти на възраст от 50 години нагоре, които наскоро са претърпели инсулт, е отбелязана по-висока честота 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 сепсис с летален изход е по-висока при пациентите, приемащи телмисартан (0,33 %) спрямо пациентите, приемащи плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 - 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на случаите на сепсис, свързани с употребата на телмисартан може да е случайна, или да е свързана с неизвестен в момента механизъм.

В две големи рандомизирани контролирани изпитвания – ONTARGET (ONgoing Telmisa~~rtan~~ Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) – е изпитана 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 с установено увреждане на орган. За по-подробна информация вижте по-горе под заглавието „Сърдечно-съдова превенция“.

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 резултати и смъртността, 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.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) 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 с алискирен, отколкото в групата с плацебо, а представящите 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 дозировки телмисартан са оценявани 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 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 не е проверявано наличието на вторична хипертония. При някои от изследваните пациенти използваните дози са били по-високи от тези, препоръчвани за лечение на хипертония при възрастни, като са достигали дневна доза, съизмерима със 160 mg, която е проучвана при възрастни. След коригиране за ефекти на възрастовата група, средната промяна на систолното кръвно налягане спрямо изходните стойности (първична цел) е -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 групата на плацебо. Коригираните промени в диастолното кръвно налягане спрямо 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.

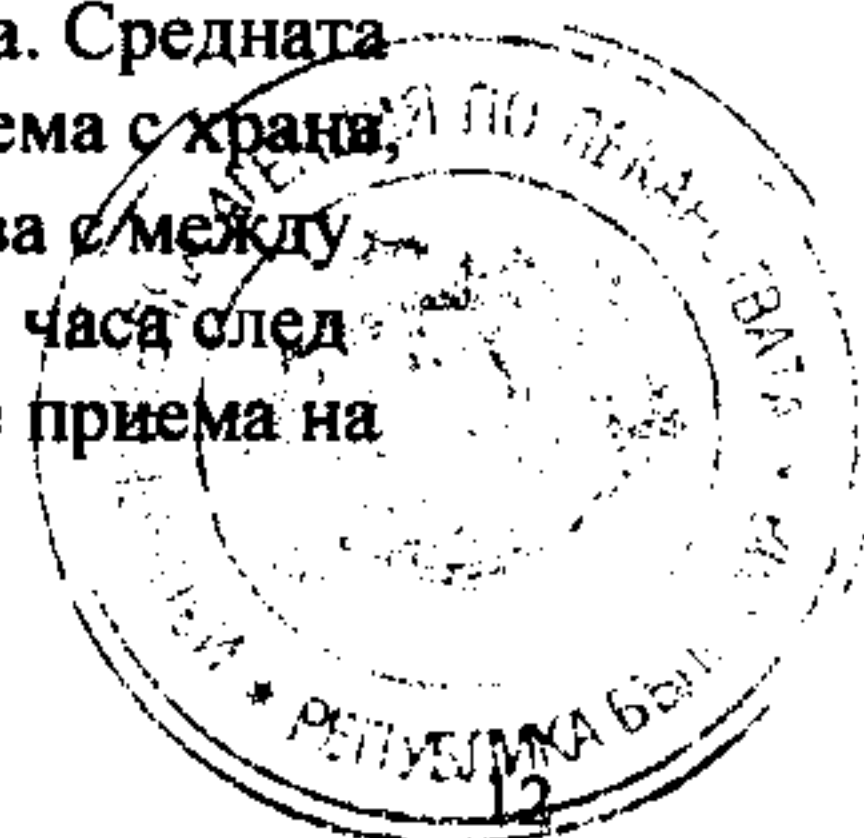
В тази популация пациенти е съобщено увеличение на еозинофилите, каквото не е документирано при възрастни. Клиничното му значение не е известно.

Тези клинични данни не позволяват да се направят заключения относно ефикасността и безопасността на телмисартан в 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, площта под кривата на плазмената концентрация ( $AUC_{0-\infty}$ ) за телмисартан намалява с между приблизително 6 % (при доза 40 mg) и приблизително 19 % (при доза 160 mg). Три часа след прилагането плазмените концентрации са сходни, независимо дали телмисартан се приема на гладно или с храна.



#### Линейност/нелинейност:

Малкото намаление на AUC не се очаква да доведе до намаление на терапевтичната ефикасност. Няма линейна зависимост между дозата и плазмените нива.  $C_{max}$  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 албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение ( $V_{dss}$ ) в стационарно състояние (steady state) е приблизително 500 l.

#### Биотрансформация:

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

#### Елиминирание:

Телмисартан се характеризира с биекспоненциална фармакокинетика на разграждане с терминален елиминационен полуживот от >20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и в по-малка степен площта под кривата на плазмената концентрация (AUC), се повишават непропорционално спрямо дозата. Няма доказателства за клинично значимо натрупване на телмисартан, когато е приеман в препоръчителната доза. Плазмените концентрации са били по-високи при жени, отколкото при мъже, без значимо повлияване върху ефикасността.

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

#### *Специални популации*

##### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на две дози телмисартан е оценявана като вторична цел при пациенти с хипертония (n = 57) на възраст от 6 до < 18 години след прием на телмисартан 1 mg/kg или 2 mg/kg за период на лечение от четири седмици. Фармакокинетичните цели са били 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 като цяло са в съответствие с находките при възрастни и потвърждават нелинейността на телмисартан, особено по отношение на  $C_{max}$ .

##### Пол

Били са наблюдавани разлики в плазмените концентрации, като  $C_{max}$  и AUC са били съответно приблизително 3- и 2-кратно по-високи при жени в сравнение с мъже.

##### Старческа възраст

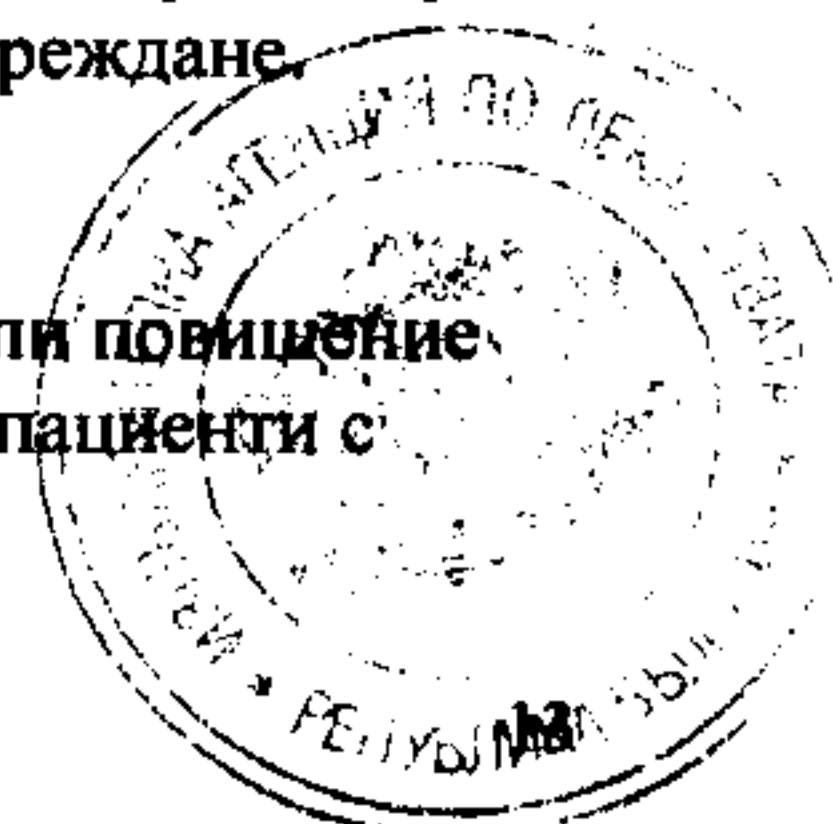
Фармакокинетиката на телмисартан при пациенти в старческа възраст и под 65 годишна възраст не се различава.

##### Бъбречно увреждане:

При пациенти с леко до умерено и тежко бъбречно увреждане е наблюдавано удвояване на плазмените концентрации. При пациенти с бъбречна недостатъчност на хемодиализа обаче 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 бъбречно увреждане.

##### Чернодробно увреждане:

Фармакокинетични изпитвания при пациенти с чернодробно увреждане са показали повишение на абсолютната бионаличност до почти 100 %. Елиминационният полуживот при пациенти с чернодробно увреждане не се променя.



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

В предклиничните изпитвания за безопасност дозите, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, са предизвикали намаление на еритроцитните показатели (брой еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишаване на уреята в кръвта и креатинин), както и повишаване на серумния калий при нормотензивни животни. При кучета са били наблюдавани дилатация и атрофия на бъбречните тубули. Освен това, при плъхове и кучета са били отбелязани увреждания на стомашната лигавица (ерозии, язви или възпаление). Тези фармакологично медирирани нежелани ефекти, известни от предклиничните изпитвания за инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и ангиотензин-II-рецепторните антагонисти, са били предотвратени чрез перорални добавки на сол.

При двата вида животни са били наблюдавани повишаване на плазмената ренинова активност и хипертрофия/хиперплазия на бъбречните юкстагломеруларни клетки. Тези промени, които са характерни ефекти на класа инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим и други ангиотензин-II-рецепторни антагонисти, изглежда нямат клинично значение.

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

Не са били открити доказателства за мутагенност и съответна кластогенна активност в проучвания *in vitro* и няма доказателства за канцерогенност при плъхове и мишки.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Повидон (К 25) (E1201)  
Меглумин  
Натриев хидроксид (E524)  
Манитол (E421)  
Магнезиев стеарат (E470b)  
Кросповидон (E1202)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Алуминий/алуминиеви блистери:

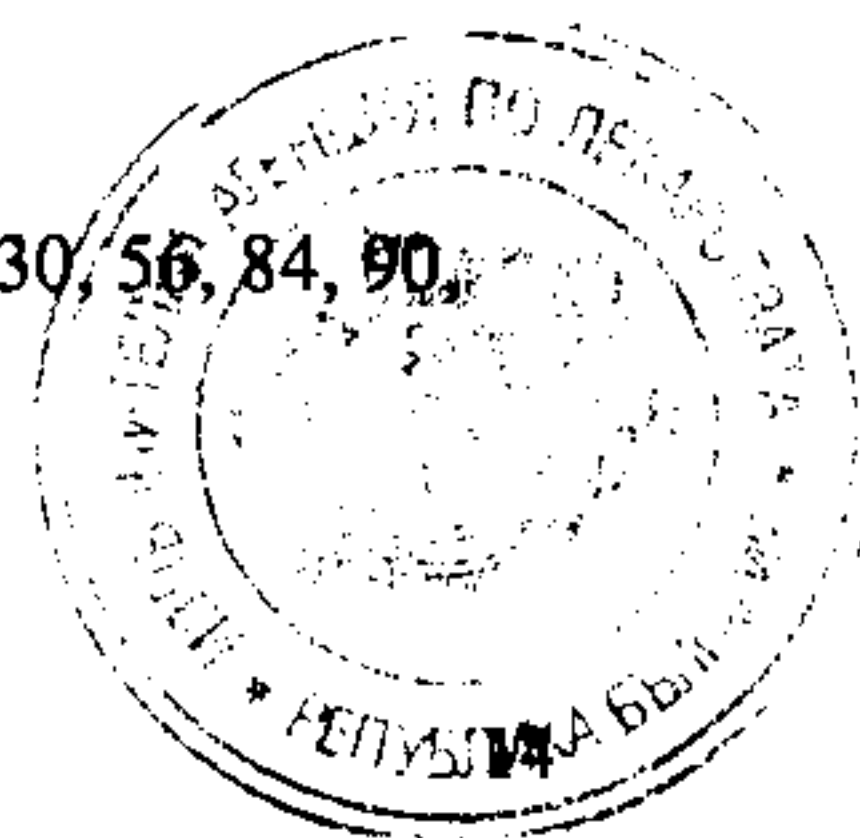
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Вторичните опаковки са картонени кутии.

Телмитан 80 mg таблетки се доставят в блистери (алуминий/алуминий), по 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



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

Няма специални изисквания.

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

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

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Телмитан 80 mg таблетки Рег. № 20110246

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

Дата на първо разрешаване: 13.04.2011

Дата на подновяване: 01.04.2019

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2024

