

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение № 1	
Към Рег. №	20100395
Разрешение №	86/177776-61248
Одобрение №	20-12-2022

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тезео 80 mg таблетки
Tezeo 80 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан (telmisartan).

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 324,40 mg сорбитол (E420)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Почти бели до жълтеникави, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с „80“, шамповано от едната страна с дължина приблизително 16 mm, ширина приблизително 8 mm и дебелина 4,2-4,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Високо кръвно налягане

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Сърдечно-съдова профилактика

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост при пациенти с:

- изявена атеротромботична сърдечно-съдова болест (анамнеза за коронарна болест на сърцето, мозъчен инсулт или периферно артериално заболяване) или
- захарен диабет тип 2 с установено увреждане на крайните прицелни органи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на есенциална хипертония:

Обикновено ефективната доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти могат да се повлияят и от дневна доза от 20 mg. Доза от 20 mg може да се приеме при разделяне на таблетка от 40 mg. В случаите, в които не се постига желаното кръвно налягане, дозата на телмисартан може да бъде повишена максимално до 80 mg веднъж дневно. Като алтернатива, телмисартан може да се прилага в комбинация с диуретици от тиазиден тип като хидрохлоротиазид, който допълнително понижава кръвното налягане. При решение за повишаване на дозата, трябва да се има предвид, че максималният антихипертензивен ефект се достига в рамките на 4 - 8 седмици след започване на лечението (вж. точка 5.1).

Сърдечно-съдова профилактика:



Препоръчваната доза е 80 mg един път дневно. Не е известно дали дози, по-ниски от 80mg телмисартан са ефикасни за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост. При започване на лечение с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдова заболеваемост се препоръчва внимателно проследяване на кръвното налягане и ако се налага, коригиране на лекарствата, които понижават кръвното налягане.

Специални популации:

Бъбречно увреждане

Наличен е ограничен опит при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция или на хемодиализа. При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза - 20 mg (вж. точка 4.4). При пациенти с леко до средно тежко бъбречно увреждане не се налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

Тезео е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3). При пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане не трябва да се надвишава доза от 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Тезео 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 може да бъдат направени.

Начин на приложение

Таблетките Тезео са предназначени за перорално приложение веднъж дневно и трябва да се приемат с течност, със или без храна.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа или приложение на лекарствения продукт.

Телмисартан трябва да се съхранява в запечатания блистер, поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди употреба (вж. точка 6.4 и 6.6).

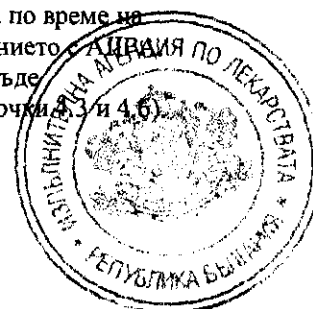
4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6).
- Обструктивни заболявания на жлъчните пътища.
- Тежко чернодробно увреждане.
- Едновременната употреба на Тезео 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 4.2, 4.4, 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти (АПРА) по време на бременност. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРА. Ако е диагностицирана бременност, лечението с АПРА трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо, да се започне алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).



Чернодробно увреждане

Тезео не трябва да се прилага при пациенти с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3), тъй като по-голямата част от телмисартан се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс. Тезео трябва да се прилага внимателно при пациенти с леки до умерени нарушения в чернодробната функция.

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на бъбречна артерия или стеноза на артерията към единствен функциониращ бъбрек са третирани с лекарства, повлияващи системата ренин-ангиотензин-алдостерон, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато се използва Тезео при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично следене на калия и серумното ниво на креатинина. Няма достатъчно данни по отношение на приложението на телмисартан при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

Вътресъдова хиповолемия

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

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС):

Комбинираната употреба на телмисартан с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точка 4.3).

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 (вижте точки 4.5 и 5.1).

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

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

Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон

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

Първичен алдостеронизъм

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

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарства



При тези пациенти може да настъпи хипогликемия при лечение с телмисартан. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да доведе до хиперкалиемия.

Хиперкалиемията може да бъде с фатален изход при пациенти в напреднала възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани едновременно и с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия и/или при пациенти с придружаващи състояния.

Преди да се вземе решение за едновременно приложение на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, трябва да се прецени съотношението полза/ риск.

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

- Захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години)
- Комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон и/или калиеви добавки. Лекарствени продукти или терапевтични групи лекарства, които могат да предизвикат хиперкалиемия са: соливи заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВЛП, включително селективни COX -2 инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни събития и по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошена бъбречна функция, внезапно влошаване на бъбречното състояние (например инфекциозни заболявания), клетъчно лизиране (например остра исхемия на крайника, рабдомиолиза, обширна травма).

При рискови пациенти се препоръчва внимателно следене 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 са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

Както при други антихипертензивни агенти, експесивната редукция на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично кардиоваскуларно заболяване може да доведе до миокарден инфаркт или инсулт.

Помощни вещества

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.

Този лекарствен продукт съдържа 324,40 сорбитол във всяка таблетка.

Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ) не трябва да приемат този лекарствен продукт.

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



Противопоказания (вижте точка 4.3)

Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС)

Комбинираната употреба на телмисартан с алискирен е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) и не се препоръчва при други пациенти (вж. точки 4.3, 4.4).

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).

Както и другите лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон, телмисартан може да предизвика хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Този риск може да се увеличи в случай на комбинирано лечение с други лекарствени продукти, които могат също да предизвикат хиперкалиемия: (солеви заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори), хеперин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус), и триметоприм).

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

Дигоксин

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

Едновременното приложение не се препоръчва с

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Ангиотензин II рецепторни антагонисти, като телмисартан, намаляват загубата на калий. Калий-съхраняващите диуретици като спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или солевите заместители, съдържащи калий могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Ако едновременното приложение е показано поради установена хипокалиемия, то трябва да се извършва с повишено внимание и трябва често да се следи серумния калий.

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и с ангиотензин II рецепторни антагонисти, включително телмисартан, са наблюдавани обратимо повишение на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Ако тази комбинация е необходима, се препоръчва внимателно следене на серумните нива на лития.

Едновременното приложение изисква повишено внимание при

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в прототовъзпалителни дози, COX -2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират цикло-оксигеназата може да доведе до по-нататъшно намаляване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която



обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

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

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестваща терапия с високи дози диуретици като фуросемид (бримков диуретик) и хидрохлоротиазид (тиазиден диуретик) може да доведе до обемен дефицит 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 едновременното приложение с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Въз основа на фармакологичните им свойства е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да повишат хипотензивния ефект на всички антихипертензивни средства, включително телмисартан: баклофен, амифостин. Също така, ортостатичната хипотония може да бъде засилена от алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти.

Кортикостероиди (системно приложение)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не се препоръчва употребата на АПРА през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АПРА е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Няма достатъчно данни за употребата на телмисартан при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на АПРА, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства.

Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с АПРА.

Ако е диагностицирана бременност, лечението с АПРА трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на АПРА през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония и хиперкалнемия) (вж. точка 5.3).

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на АПРА през втория триместър на бременността и след това.

Новородените, чийто майки са приемали АПРА, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене



Тъй като няма данни относно употребата на Тезео в периода на кърмене, Тезео не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

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 при антихипертензивна терапия, като Тезео, макар и рядко, могат да се проявят замаяване 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 настъпят рядко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и остра бъбречна недостатъчност.

Честотата на нежелани лекарствени реакции, съобщавани при употребата на телмисартан, обикновено е сравнима с плацебо (41,4% спрямо 43,9 %) при плацебо-контролирани проучвания при пациенти, лекувани за хипертония. Случаите на проявени нежелани лекарствени реакции не са свързани с дозата и не показват зависимост от пола, възрастта или расата на пациентите. Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост е сходен с този, наблюдаван при пациенти с хипертония.

Представените по-долу нежелани лекарствени реакции, отразяват резултатите от контролирани клинични проучвания при пациенти, лекувани за хипертония и от пост-маркетингови доклади. Също се имат предвид сериозните нежелани реакции, както и прекъсване на лечението, докладвани при продължителни клинични проучвания, включващи 21642 пациента, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост за период до 6 години.

Кратко изложение на нежеланите лекарствени реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана 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 ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Инфекции и инфестации

Нечести: Инфекция на уринарния тракт, включително цистит, инфекция на горния респираторен тракт, включително фарингит и синусит

Редки: Сепсис, включително с фатален изход¹.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Анемия

Редки: Еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактична реакция, свръхчувствителност



Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Хиперкалиемия
 Редки: Хипогликемия (при пациенти, болни от диабет)

Психични нарушения

Нечести: Безсъние, депресия
 Редки: Безпокойство

Нарушения на нервната система

Нечести: Синкоп,
 Редки: Сънливост

Нарушения на очите

Редки: Зрително нарушение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Вертиго

Сърдечни нарушения

Нечести: Брадикардия
 Редки: Тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: Хипотония², ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, кашлица
 Много редки: Интерстициална белодробна болест⁴

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Абдоминална болка, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане
 Редки: Сухота в устата, стомашен дискомфорт, дисгеузия

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение³

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Пруритус, хиперхидроза, обрив
 Редки: Ангоедем (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 крайник, 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 гръдния кош, астения (слабост)
 Редки: Грипоподобно заболяване

Изследвания

Нечести: Повишен креатинин в кръвта
 Редки: Понижен хемоглобин, повишена пикочна киселина в кръвта, повишени чернодробни ензими, повишена креатин фосфокиназа в кръвта,



1, 2, 3, 4 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 телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е открито случайно или да е свързано с механизъм, който не е познат за момента (вж. също точка 5.1).

Хипотония.

Тази нежелана лекарствена реакция е съобщена като честа при пациенти с контролирано кръвно налягане, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечносъдовата заболяемост при проведено стандартно лечение.

Абнормна чернодробна функция / чернодробно нарушение

Повечето случаи на абнормна чернодробна функция/ чернодробно нарушение от пост-маркетинговия опит с телмисартан настъпват при пациенти от японски произход. При пациенти от японски произход съществува по-голяма вероятност за развитие на тези нежелани реакции.

Интерстициална белодробна болест

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

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозирането при хора.

Симптоми:

Най-изявените прояви на предозиране с телмисартан са хипотония и тахикардия, а също се съобщават и брадикардия, замаяност, повишаване на серумния креатинин и остра бъбречна недостатъчност.

Лечение:

Телмисартан не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овлавяването зависи от времето на приемане на продукта и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да допринесе при лечение на предозирането. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение по гръб и бързо да се приложат солеви и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, действащи върху системата ренин-ангиотензин, ангиотензин II рецепторни блокери (angiotensin II receptor blockers, ARBs), самостоятелно
АТС код: C09CA07

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално активен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT1 рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT2 и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефекта на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции. При хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на есенциална хипертония

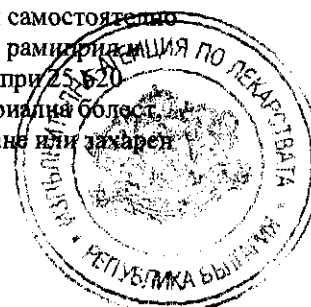
След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4 до 8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия.

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 проучвания. Налице е очевидна тенденция за връзка между дозата и времето на възстановяването на базалното систолно кръвно налягане (SBP). В това отношение данните за диастолно кръвно налягане (DBP) са непостоянни. При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане, без да повлиява честота на пулса. Наличието на диуретичен и натриуретичен ефект, който да допринесе за хипотензивната активност 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, ателолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни без данни за ребаунд хипертоничен ефект. Случаите на суха кашлица са значително по-малко при пациенти, третирани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Сърдечно-съдова профилактика:

ONTARGET (Продължаващо и в момента глобално проучване на телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл с крайна точка) сравнява ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху сърдечно-съдовите резултати при 25 620 пациенти на възраст 55 години или по-възрастни с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходен исхемичен пристъп, периферно артериално заболяване или захарен



диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на органите (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от възникване на сърдечно-съдови инциденти.

Пациентите са рандомизирани към една от следните три групи на лечение: телмисартан 80 mg (n=8 542), рамиприл 10 mg (n=8 576) или комбинацията от телмисартан 80 mg и (рамиприл 10 mg (n=8 502), с последващо средно време на проследяване 4,5 години.

Телмисартан показва сходен ефект с рамиприл при намаляване на първичната съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност. Честотата на първичната крайна точка е сходна в групите на телмисартан (16,7%) и рамиприл (16,5%). Коефициентът на риск за телмисартан спрямо рамиприл е 1,01 (97,5% ДИ 0,93 – 1,10; p (не по-голяма ефикасност) = 0,0019 при граница 1,13).

Процентът на случаите на смъртност по всяка причина 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 мозъчен инсулт [0,99 (97,5% ДИ 0,90 – 1,08; p (не по-голяма ефикасност) = 0,0004)], първичната крайна точка в референтното проучване HOPE (Проучване за оценка на сърдечните резултати при профилактика), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо. Проучването TRANSCEND рандомизира пациенти с непоносимост към ACE инхибитори, със сходни критерии за включване като проучването ONTARGET, на телмисартан 80 mg, на телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата се прилагат в допълнение към стандартните грижи.

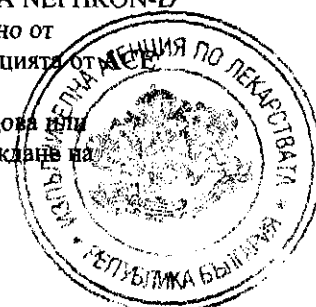
Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се открива статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95 % ДИ 0,81 – 1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата на 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 при сърдечно-съдова смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% ДИ 0,85 – 1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато хипотония се съобщава по-често при телмисартан. 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 комбинацията. Освен това има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в групата с комбинацията. 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 случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

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.

Педиатрична популация

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

Ефектите на понижаване на кръвното налягане от две дози телмисартан са оценявани при 76 пациенти с хипертония, предимно с наднормено тегло, на възраст от 6 до < 18 години (телесно тегло ≥ 20 kg и ≤ 120 kg, средно 74,6 kg) след прием на телмисартан 1 mg/kg (n = 29 лекувани) или 2 mg/kg (n = 31 лекувани) за период на лечение от четири седмици. При включване в изследването наличието на вторична хипертония не е проучвано. При някои от изследваните пациенти, използваните дози са били по-високи от тези, препоръчвани за лечение на хипертония при възрастната популация, като са достигали дневна доза, съизмерима със 160 mg, която е проучвана при възрастни. След коригиране за ефекти на възрастовата група, средно промените на САН спрямо изходните стойности (първична цел) са -14,5 (1,7) mm Hg в групата на телмисартан 2 mg/kg, -9,7(1,7) mm Hg в групата на телмисартан 1 mg/kg и -6,0 (2,4) в плацебо групата. Коригираните промени в ДАН от изходните нива са съответно -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg и -3,5 (2,1) mm Hg. Промените са дозозависими. Данните за безопасност, от това проучване при пациенти на възраст от 6 до < 18 години като цяло са подобни на тези при възрастни. Безопасността при дългосрочно лечение с телмисартан при деца и юноши не е оценявана.

Повишение на броя на еозинофилиите, съобщавано при тази популация пациенти, не е установено при възрастни. Клиничното му значение не е известно.

Клиничните данни не позволяват да се направи заключение по отношение на ефикасността и безопасността на телмисартан, при педиатрична популация с хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на телмисартан е бърза, независимо, че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност на телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, редукцията на областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC_{0-∞}) на телмисартан варира от около 6 % (40 mg доза) до около 19 % (160 mg доза). Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни при приемане на телмисартан на гладно или с храна.

Разпределение

Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5 %), главно с албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Средният привиден обем на разпределение при достигане на стационарно състояние (V_{dss}) е около 500l.



Биотрансформация

Телмисартан се метаболизира чрез свързване на основното вещество с глюкуронид. Не е наблюдавана фармакологична активност на комогатите.

Елиминирание

Телмисартан се характеризира с биекспоненциална отслабваща фармакокинетика с терминален елиминационен полуживот > 20 часа. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и в по-малка степен областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се повишава непропорционално на дозата. Няма данни за клинически значима акумулация 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 уринарна екскреция е <1 % от дозата. Тоталният плазмен клирънс (Cl_{tot}) е висок (около 1 000 ml/min), сравнен с чернодробния кръвен поток (около 1 500 ml/min).

Линейност/нелинейност

Не се очаква слабата намаляване на AUC да доведе до намаляване на терапевтичната ефикасност.

Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. C_{max} и в по-малка степен AUC се повишават непропорционално при дози над 40 mg.

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 включват определяне на стационарното състояние на телмисартан при деца и юноши, и проучване на различията, свързани с възрастта. Въпреки, че проучването е било много малко за значима оценка на фармакокинетиката при деца под 12 години, резултатите в повечето случаи са в съответствие с находките при възрастни и потвърждават нелинейността на телмисартан, особено по отношение на C_{max} .

Полова обусловеност

Наблюдавани са полови различия в плазмените концентрации. C_{max} и AUC съответно около 3 и 2 пъти по-високи при жените, сравнени с тези при мъжете.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на телмисартан не се различава между пациенти в старческа възраст и тези по-млади от 65 години.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леки до умерени и тежки увреждания на бъбречната функция се наблюдава удвояване на плазмените концентрации. Наблюдават се по-ниски плазмени концентрации при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа. При болни с бъбречна недостатъчност телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отделен при диализа. При пациенти с бъбречни увреждания елиминационният полуживот не е променен.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните проучвания при пациенти с чернодробни увреждания показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100 %. При пациенти с чернодробни увреждания елиминационният полуживот не е променен.

5.3. Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон, са предизвикали намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на урея в кръвта и креатинин), както и повишен калий в серума на нормотензивни животни. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. При плъхове и кучета е отбелязано също увреждане на стомашната мукоза (ерозия, язви или възпаление). Тези фармакологично медирирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II антагонисти, са предотвратени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор. При двата вида животни са наблюдавани повишена активност на плазмения ренин и хипертрофия/ хиперплазия на юкстагломерулните клетки. Тези промени, които са също и ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим и на други ангиотензин II рецепторни антагонисти, нямат клинична значимост.

Няма ясни 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, закъсняващо отваряне на очите.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Меглумин
Сорбитол (E420)
Натриев хидроксид
Повидон 25
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

OPA/Al/PVC/Al блистер, сгъваща се картонена кутия.

Размер на опаковките: 28, 30, 56 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Телмисартан трябва да се съхранява в запечатания блистер, поради хигроскопичните свойства на таблетките. Таблетките трябва да се изваждат от блистера непосредствено преди прием.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Zentiva, k. s.,
U kabelovny 130
Prague 10,
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20100395

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

21.06.2010/ 30.11.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03.10.2021 г.

