

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Актелсар 80 mg таблетки  
Actelsar 80 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Кум Рос. №	20112460
Разрешение №	14251 / 05.08.2011
Проф. група №	

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

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

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

##### Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

##### Превенция на сърдечно-съдови заболявания

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост при пациенти с:

- i) изразена атеротромботична сърдечно-съдова болест (анамнеза за коронарна болест на сърцето, инфаркт или периферно артериално заболяване) или
- ii) захарен диабет тип 2 с доказано увреждане на таргетните органи.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Лечение на есенциална хипертония:

Обичайната ефективна доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти получават ефект при дневна доза от 20 mg. В случаите, когато не се постига прицелното артериално налягане, дозата на телмисартан може да бъде повишена до максимално 80 mg веднъж дневно. Като алтернатива, телмисартан може да бъде прилаган в комбинация с диуретици от тиазиден тип като хидрохлоротиазид, с който допълнително се понижава кръвното налягане. При решение за повишаване на дозата, трябва да се има предвид, че максималният антихипертензивен ефект се достига в рамките на 4 до 8 седмици след началото на терапията (вж. точка 5.1).

##### Сърдечно-съдова профилактика:

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

При започване на лечение с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост се препоръчва внимателно проследяване на кръвното налягане и ако се налага, коригиране на лекарствата, които понижават кръвното налягане.

Телмисартан може да се приема с или без храна.

### Специални популации: Специални групи пациенти:

*Бъбречно увреждане:* При пациенти с леко до средно тежко бъбречно увреждане не се налага промяна в дозировката. Съществуващият опит при пациенти с тежко бъбречно увреждане или такива, които са на хемодиализа, е ограничен.

При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза от 20 mg (вж. точка 4.4).

*Чернодробно увреждане:* При пациенти с леко до средно тежко чернодробно увреждане дозировката не трябва да превишава 40 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

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

#### *Педиатрични пациенти*

Употребата на Актелсар не се препоръчва при деца под 18 годишна възраст поради липсата на данни за безопасност и ефикасност.

### **4.3 Противопоказания**

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

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

#### Бременност

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

#### Чернодробно увреждане:

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

#### Реноваскуларна хипертония:

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

#### Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация:

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

#### Вътресъдова хиповолемия:

При пациенти с хиповолемиа или дефицит на електролити вследствие на мощна диуретична терапия, ограничен прием на сол с храната, диария или повръщане, може да се развие симптоматична хипотония, главно след първата доза Актелсар. Тези състояния трябва да бъдат коригирани преди приложение на Актелсар. Натриевият дефицит и/или намаленият обем на циркулиращата кръв трябва да бъдат коригирани преди приложение на Актелсар.

#### Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон:

Вследствие на инхибирането на системата ренин-ангиотензин-алдостерон се съобщават хипотония, синкоп, хиперкалиемия и промени в бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) при предразположени пациенти, особено ако се комбинират лекарствени продукти, които повлияват тази система. По тази причина, двойната блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (например от добавянето на АСЕ-инхибитор към ангиотензин II рецепторен антагонист) не се препоръчва при пациенти с вече контролирано артериално налягане и трябва да се ограничи до индивидуално определени случаи, като внимателно се проследява бъбречната функция.

#### Други състояния със стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон:

При пациенти, чиито съдов тонус и бъбречна функция са зависими предимно от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система като телмисартан, е било свързано с появата на остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.8).

#### Първичен алдостеронизъм:

Пациенти с първичен алдостеронизъм обикновено не се повлияват от терапия с 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 и при другите вазодилататори, специално внимание е необходимо при пациенти със стеноза на аортната или митралната клапа, или обструктивна хипертрофична кардиомиопатия.

#### Хиперкалиемия:

Употребата на лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да доведе до хиперкалиемия.

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

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)
- Комбинацията 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 провокират появата на хиперкалиемия са калий-съдържащи заместители на солта, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС, включително селективни СОХ-2 инхибитори), хепарин, имunosупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни събития и по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошена бъбречната функция, внезапно влошаване на състоянието на

бъбреците (напр. инфекциозни заболявания), клетъчно лизиране (напр. остра исхемия на крайник, рабдомиолиза, обширна травма).

Препоръчва се внимателно мониториране на серумния калий при рискови пациенти (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-слабо ефективни в понижаването на кръвното налягане при пациенти от черната раса, в сравнение с другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

#### Други:

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

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

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

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

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

*Едновременно приложение не се препоръчва с*

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

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

#### Литий:

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

*Едновременното приложение изисква повишено внимание при*

#### Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителни дози, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или

пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Поради тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираната терапия и периодично след това.

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

#### Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

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

*Трябва да се вземе под внимание при едновременно приложение*

#### Други антихипертензивни лекарствени продукти:

Хипотензивният ефект на телмисартан може да се повиши при комбинираната употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

Въз основа на фармакологичните им свойства, е възможно да се очаква, че следните лекарствени продукти могат да потенцират хипотензивния ефект на всички антихипертензивни лекарства, включително телмисартан: баклофен, амифостин.

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

#### Кортикостероиди (системно приложение):

Намаляване на антихипертензивния ефект.

## **4.6 Бременност и кърмене**

### Бременност:

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е противопоказана 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 Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността, не са убедителни; все пак слабо повишаване на риска не може да се изключи. Тъй като не съществуват контролирани епидемиологични данни за риска с ангиотензин II рецепторни антагонисти, може да се приеме, че за този клас лекарства рискът е подобен. Освен ако продължаващото лечение с ангиотензин II рецепторни антагонисти не се счита за изключително необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност по време на бременност. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение

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

Препоръчва се ултразвуков преглед на бъбречната функция и черепа, ако настъпи експозиция на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чиито майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Кърмене

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

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

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, когато се шофира или работи с машини трябва да се има предвид, че при антихипертензивна терапия, макар и рядко могат да се появят замаяване и сънливост.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Общата честота на нежеланите лекарствени събития, докладвани при употреба на телмисартан (41,4 %), е сравнима с плацебо (43,9 %) при плацебо-контролирани проучвания при пациенти, лекувани за хипертония. Честотата на нежеланите събития 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 сърдечносъдовата заболяемост, е сходен с този, наблюдаван при хипертензивни пациенти.

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

Нежеланите реакции са категоризирани според честотата, като се използва следната класификация: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), 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:	инфекции на горните дихателни пътища, включително фарингит и синусит, инфекции на уринарния тракт включително цистит
С неизвестна честота:	сепсис, включително с фатален изход <sup>1</sup>

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

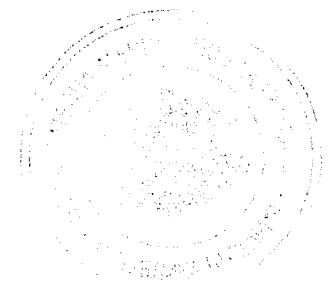
Нечести:	анемия
Редки:	тромбоцитопения
С неизвестна честота:	еозинофилия

#### **Нарушения на имунната система**

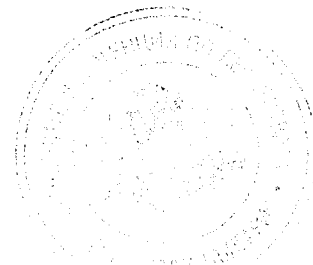
Редки:	свръхчувствителност
С неизвестна честота:	анафилактична реакция

#### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Нечести:	хиперкалиемия
----------	---------------



<b>Психични нарушения</b>	
Нечести:	депресия, безсъние
Редки:	тревожност
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Нечести:	синкоп
<b>Нарушения на окото</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
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Нечести:	коремна болка, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане
Редки:	стомашно разстройство, сухота в устата
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
Редки:	нарушения на чернодробната функция/чернодробно нарушение
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести:	хиперхидроза, пруритус, обрив
Редки:	еритем, ангиоедем, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив, екзема
С неизвестна честота:	уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Нечести:	миалгия, болка в гърба (напр. ишиас), мускулни спазми
Редки:	артралгия, болка в крайниците
С неизвестна честота:	болка в сухожилията (подобни на тендинит симптоми)
<b>Нарушения на бъбреците и отделителната система</b>	
Нечести:	бъбречно увреждане включително остра бъбречна недостатъчност
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Нечести:	болка в гърдите, астения (слабост)
Редки:	грипоподобно заболяване
<b>Изследвания</b>	
Нечести:	повишен креатинин в кръвта



Редки: повишаване на пикочната киселина в кръвта, повишаване на чернодробните ензими, повишаване на кръвната креатин фосфокиназа, понижение на хемоглобина

<sup>1</sup>В проучването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на възникване на сепсис в групата с телмисартан, в сравнение с плацебо. Събитието може да е открито случайно или да е свързано с неизвестен до сега механизъм (вж. точка 5.1).

<sup>2</sup>Съобщени като чести при пациенти с контролирано кръвно налягане, които са лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост, в допълнение към стандартните грижи.

#### 4.9 Предозиране

Данните за предозиране при хора са ограничени.

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

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие:

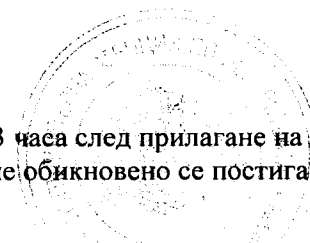
Телмисартан е перорален активен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT<sub>1</sub>). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT<sub>1</sub> рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан не показва никаква частична агонистична активност спрямо AT<sub>1</sub> рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT<sub>1</sub> рецептора. Свързването е трайно. Той не притежава афинитет към другите рецептори, включително AT<sub>2</sub> и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, нито ефектите от тяхното свръхстимулиране от ангиотензин II, чиито нива се повишават от телмисартан. Плазмените нива на алдостерон се понижават от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин, нито блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин-конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това, не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции.

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

Клинична ефикасност и безопасност:

Лечение на есенциална хипертония

Антихипертензивният ефект се наблюдава постепенно в продължение на 3 часа след прилагане на първата доза телмисартан. Максималното понижение на кръвното налягане обикновено се постига в





рамките на 4 до 8 седмици след началото на лечението и се поддържа при продължителна терапия.

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

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

При пациенти с хипертония, телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Наличието на диуретичен и натриуретичен ефект, 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, лекувани с телмисартан, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични проучвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

#### Превенция на сърдечно-съдови заболявания

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

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

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

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

Проучването TRANSCEND рандомизира пациенти с непоносимост към ACE инхибитори, със сходни критерии за включване като проучването ONTARGET, на телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо

(n=2 972), в допълнение към стандартното лечение. Пациентите са проследявани за период средно 4 години и 8 месеца. Не е установена статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация по повод конгестивна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95% ДИ 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Има данни за ползата от телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% ДИ 0,76 – 1,00, p = 0,048)], Няма данни за полза по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% ДИ 0,85 – 1,24).

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

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

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

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

Когато телмисартан се приема с храна, редуцията на площта под кривата на плазмена концентрация-време ( $AUC_{0-\infty}$ ) на телмисартан варира от около 6% (доза от 40 mg) до около 19% (доза от 160 mg). Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни, независимо дали телмисартан се приема на гладно или с храна.

### Линейност/нелинейност

Малкото намаление на AUC не се очаква да доведе до отслабване на терапевтичната ефикасност. Не съществува линейна взаимовръзка между дозата и плазмените 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 обем на разпределение ( $V_{dss}$ ) при достигане на стационарно състояние е приблизително 500 l.

### Метаболизъм

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

### Елиминиране

Телмисартан се характеризира с биекспоненциална фармакокинетика на разпадане с терминален елиминационен полуживот > 20 часа. Максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и в по-малка степен площта 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 с урината е < 1% от дозата. Общият плазмен клирънс ( $Cl_{tot}$ ) е висок (приблизително 1 000 ml/min) сравнен с чернодробния кръвен поток (около 1 500 ml/min).

### *Специални популации*

#### Полова обусловеност:

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

#### Пациенти в старческа възраст:

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

#### Пациенти с бъбречни увреждания:

При пациенти с леки до умерени и тежки бъбречни увреждания се наблюдава удвояване на плазмените концентрации. Все пак, по-ниски плазмени концентрации са наблюдавани при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа. Телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини при пациенти с бъбречна недостатъчност и не може да бъде отстранен чрез диализа. Елиминационният полуживот не се променя при пациенти с бъбречни увреждания.

#### Пациенти с чернодробни увреждания:

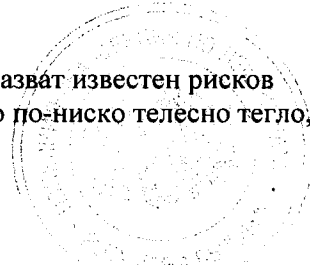
Фармакокинетични изпитвания при пациенти с чернодробни увреждания показват повишаване на абсолютната бионаличност до около 100%. Елиминационният полуживот при пациенти с чернодробни увреждания не е променен.

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

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

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

Няма доказателства за тератогенен ефект, но проучвания при животни показват известен риск от потенциал на телмисартан за постнаталното развитие на потомството, като по-ниско телесно тегло, по-късно отваряне на очите и по-висока смъртност.



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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

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

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

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

Алуминий/Алуминий блистери:

Да се съхраняват в оригиналната опаковка, за предпазване от светлина.

Опаковка за таблетки от HDPE с капачка от LDPE:

Опаковката за таблетки да бъде плътно затворена, за предпазване от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Алуминий/Алуминий блистери: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 100 таблетки

Опаковка за таблетки от HDPE с капачка от LDPE и сушител: 30, 250 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

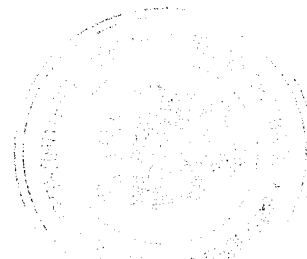
Няма специални изисквания.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

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

Reg. № 20110400



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

30. 06. 2011

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юли 2011 г.