

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Tolura– Толура 40 mg таблети

Tolura– Толура 80 mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 40 mg или 80 mg телмисартан.

Експципиенс(и) со познато дејство

Секоја таблета од 40 mg содржи 149,8 mg сорбитол (E420) и 57 mg лактоза.

Секоја таблета од 80 mg содржи 299,7 mg сорбитол (E420) и 114 mg лактоза.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета.

Таблетите Толура од 40 mg се бели до приближно бели, биконвексни, овални таблети.

Таблетите Толура од 80 mg се бели до приближно бели, биконвексни таблети во форма на капсула.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија

Лекување на есенцијална хипертензија кај возрасни лица.

Кардиоваскуларна превенција

Намалување на кардиоваскуларен морбидитет кај возрасни лица со:

- манифестна атеротромботична кардиоваскуларна болест (историја на коронарна срцева болест, мозочен удар или периферна артериска болест) или
- дијабетес мелитус тип 2 со документирано оштетување на целен орган.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Лекување на есенцијална хипертензија

Вообичаената ефикасна доза изнесува 40 mg еднаш дневно. Кај некои пациенти може да има корист од дневната доза од 20 mg. Во случаи кога целните вредности за крвниот притисок не можат да се достигнат, дозата на телмисартан може да се зголеми до максимално 80 mg еднаш дневно. Покрај тоа, телмисартан може да се користи во комбинација со тиазидни диуретици, како што е хидрохлоротиазид, за кој се докажа дека има адитивно дејство во намалување на крвниот притисок заедно со телмисартан. Кога е потребно зголемување на дозата, мора да се има во предвид дека максималното антихипертензивно дејство обично се достигнува во рок од четири до осум недели од почетокот на третманот (погледнете во точка 5.1).

Кардиоваскуларна превенција



Препорачаната доза изнесува 80 mg еднаш дневно. Не е познато дали дозите на телмисартан кои се пониски од 80 mg се ефикасни во намалувањето на кардиоваскуларниот морбидитет. Кога се започнува со терапија на телмисартан за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет, се препорачува внимателно следење на крвниот притисок, и доколку е потребно прилагодување на лековите кои го намалуваат крвниот притисок.

Посебни популации

Пациенти со ренално нарушување

Постои само ограничено искуство кај пациенти со тешко ренално нарушување или кои подлежат на хемодијализа. Кај овие пациенти се препорачува пониска почетна доза од 20 mg (погледнете во точка 4.4). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно до умерено ренално нарушување. (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со хепатално нарушување

Лекот Толура е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3). Кај пациенти со лесно до умерено хепатално нарушување, дозата не треба да надмине 40 mg еднаш дневно. (погледнете во точка 4.4).

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата кај постарите пациенти.

Педијатриска популација

Не се утврдени безбедноста и ефикасноста на лекот Толура кај деца и адолесценти на возраст до 18 години.

Податоците кои се достапни во моментот се опишани во точката 5.1 и 5.2, но не може да се даде препорака за дозирање.

Начин на употреба

Таблетите телмисартан се наменети за перорална администрација еднаш дневно и треба да се земаат со течност, со или без храна.

Мерки на претпазливост кои треба да се преземат пред да се ракува со лекот или истиот да се администрира

Телмисартан треба да се чува во затворен блистер поради хигроскопното својство на таблетите. Таблетите треба да се извадат од блистерот непосредно пред администрацијата (погледнете во точка 6.6).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.
- Вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.4 и 4.6).
- Опструктивни билијарни нарушувања.
- Тешко хепатално нарушување.

Истовремената употреба на лекот Толура со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или ренално нарушување (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања



Бременост

Ангиотензин II рецепторните антагонисти не треба да се иницираат за време на бременоста. Освен ако континуираната терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смета за неопходна, кај пациентите кои планираат бременост треба да се изврши промена на терапијата со алтернативни антихипертензивни третмани кои имаат воспоставен безбедносен профил за употреба во текот на бременоста. Кога се дијагностицира бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине и, доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија (погледнете во точките 4.3 и 4.6).

Хепатално нарушување

Лекот Толура не треба да им се дава на пациенти со холестаза, опструктивни билијарни нарушувања или тешко хепатално нарушување (погледнете во точка 4.3), затоа што телмисартан во најголем дел се елиминира преку жолчката. Кај овие пациенти може да се очекува да имаат намален хепатален клиренс на телмисартан. Лекот Толура треба да се користи со претпазливост кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување.

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од појава на тешка хипотензија и ренална инсуфициенција кога пациентите со билатерална ренална артериска стеноза или стеноза на артеријата кон еден функционален бубрег се третираат со медицински производи кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот.

Ренално нарушување и трансплантација на бубрег

Кога лекот Толура се користи кај пациенти со нарушена ренална функција, се препорачува периодично следење на серумските нивоа на калиум и креатин. Нема искуство со администрацијата на лекот Толура кај пациенти со неодамнешна трансплантација на бубрег.

Интраваскуларна хиповолемија

Симптоматска хипотензија, особено по првата доза на лекот Толура, може да се појави кај пациенти каде што постои недостаток на течности или натриум поради интензивна диуретична терапија, ограничен внес на соли во исхраната, дијареја или повраќање. Ваквите состојби треба да се корегираат пред администрацијата на лекот Толура. Недостатокот на течности или натриум треба да се корегира пред администрацијата на лекот Толура.

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постои доказ дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен го зголемува ризикот од појава на хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција). Затоа двојната блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен не се препорачува (погледнете во точките 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се спроведе исклучиво под специјалистички надзор и треба да биде проследена со често следење на реналната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Други состојби со стимулација на ренин-ангиотензин-алдостерон системот

Кај пациенти чиј васкуларен тон и бубрежна функција главно зависат од активността на ренин-



ангиотензин-алдостерон системот (на пр. пациенти со тешка конгестивна срцева слабост или постоечка бубрежна болест, вклучувајќи стеноза на ренална артерија), третманот со лекови кои влијаат на овој систем бил поврзан со појава на акутна хипотензија, хиперазотемија, олигурија или ретко со појава на акутна ренална инсуфициенција (погледнете во точка 4.8).

Примарен алдостеронизам

Кај пациентите со примарен алдостеронизам генерално не постои одговор на антихипертензивните лекови кои дејствуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Затоа, употребата на лекот телмисартан не се препорачува.

Стеноза на аортна и митрална валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и со другите вазодилататори, посебна претпазливост е индицирана кај пациенти кои страдаат од аортна или митрална стеноза или опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Дијабетични пациенти третирани со инсулин или антидијабетици

Кај овие пациенти при терапијата со телмисартан може да дојде до појава на хипогликемија. Затоа, кај овие пациенти треба да се земе во предвид соодветно следење на глукозата во крвта. Може да биде потребно прилагодување на дозата на инсулинот или на антидијабетиците, кога е тоа индицирано.

Хиперкалемија

Употребата на лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот може да предизвика хиперкалемија.

Кај постарите лица, кај пациентите со ренална инсуфициенција, кај пациентите со дијабетес, кај пациентите кои истовремено се третирани со други лекови кои можат да ги зголемат нивоата на калиум и/или кај пациенти со интеркурентни настани, хиперкалемијата може да биде фатална.

Пред да се разгледа истовремената употреба на лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот, треба да се оцени односот помеѓу ризикот и користа.

Главните ризик фактори за појава на хиперкалемија кои треба да се имаат во предвид се:

- Дијабетес мелитус, ренално нарушување, возраст (> 70 години).
- Комбинација со еден или повеќе лекови кои влијаат на ренин-ангиотензин-алдостерон системот и/или додатоци на калиум во исхраната. Лековите или терапевтските класи на лекови кои можат да предизвикаат хиперкалемија се замени за соли кои содржат калиум, диуретици кои штетат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни против-воспалителни лекови (НСАИЛ, вклучувајќи селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имunosупресиви (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни настани, особено дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза, влошување на бубрежната функција, ненадејно влошување на реналната состојба (на пример, инфективни заболувања), клеточна лиза (на пример, акутна исхемија на екстремитетите, рабдомиолиза, екстензивна траума).

Се препорачува внимателно следење на калиум во серумот кај пациентите кои подлежат на ризик (погледнете во точка 4.5).

Сорбитол

Лекот Толура содржи сорбитол (E420). Пациентите со ретка наследна интолеранција на фруктоза не треба да го земаат лекот Толура.



Лактоза

Таблетите Толура содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, дефицит на Ларр лактаза или глукозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Етнички разлики

Како што е забележано за инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим, телмисартан и останатите ангиотензин II рецепторни антагонисти се очигледно помалку ефикасни во намалувањето на крвниот притисок кај пациентите од црната раса отколку кај пациентите што не и припаѓаат на црната раса, што може да се должи на повисоката преваленца на состојби со ниско ниво на ренин кај црната хипертензивна популација.

Останато

Како и со било кој антихипертензивен лек, прекумерното намалување на крвниот притисок кај пациенти со исхемична кардиопатија или исхемична кардиоваскуларна болест може да доведе до појава на миокарден инфаркт или мозочен удар.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Дигоксин

Кога телмисартан бил ко-администриран со дигоксин, било забележано средно зголемување на максималната концентрација на дигоксин во плазмата од 49% и средно зголемување на минималната концентрација (C_{trough}) од 20%. При започнувањето, прилагодувањето и прекинот на терапијата со телмисартан, треба да се следат нивоата на дигоксин за да се одржат во рамките на терапевтскиот опсег.

Како и со другите лекови со дејство на ренин-ангиотензин-алдостеронот системот, телмисартан може да предизвика хиперкалиемија (погледнете во точка 4.4). Ризикот може да се зголеми во случај на комбинирана терапија со други лекови кои исто така можат да предизвикаат хиперкалиемија (замени за соли кои содржат калиум, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни противвоспалителни лекови (НСАИЛ, вклучувајќи селективни COX-2 инхибитори), хепарин, имуносупресиви (циклоспорин или такролимус) и триметоприм).

Појавата на хиперкалиемија зависи од поврзаните ризик фактори. Ризикот се зголемува во случај на горенаведените терапевтски комбинации. Ризикот е особено висок при комбинација со диуретиците кои штедат калиум и при комбинации со замени за соли кои содржат калиум. Комбинацијата со АКЕ инхибитори или НСАИЛ, на пример, претставува помал ризик, под услов внимателно да се следат мерките на претпазливост.

Истовремената употреба не се препорачува

Диуретици кои штедат калиум или додатоци на калиум во исхраната

Ангиотензин II рецепторните антагонисти, како што е телмисартан, ја намалуваат диуретично индуцираната загуба на калиум. Диуретиците кои штедат калиум, на пр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, додатоците на калиум во исхраната или замените за соли кои содржат калиум може да доведат до значително зголемување на нивото на калиум во серумот. Доколку истовремената употреба е индицирана поради документирана хипокалиемија, тие треба да се користат со претпазливост и со чест мониторинг на нивото на калиум во серумот.



Литиум

При истовремената употреба на литиум со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим или со ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучувајќи го телмисартан, била пријавена појава на реверзибилни зголемувања на серумските концентрации на литиум и токсичност. Ако за оваа комбинација се смета дека е неопходна, се препорачува внимателно следење на нивото на литиум во серумот.

Истовремена употреба при која е потребна претпазливост

Нестероидни противвоспалителни лекови

НСАИЛ (т.е. ацетилсалицилна киселина при режимите за противвоспалително дозирање, COX-2 инхибитори и неселективни НСАИЛ) може да ги намалат антихипертензивните дејства на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Кај некои пациенти со нарушена бубрежна функција (на пример, дехидрирани пациенти или постари пациенти со нарушена бубрежна функција), ко-администрацијата на ангиотензин II рецепторните антагонисти и лекови кои ја инхибираат циклооксигеназата може да доведе до понатамошно влошување на бубрежната функција, вклучувајќи и можна појава на акутна ренална инсуфициенција, што е вообичаено реверзибилна. Поради тоа, комбинацијата треба да се администрира со претпазливост, особено кај постарите лица. Пациентите треба да бидат соодветно хидрирани и треба да се размисли за следење на реналната функција по започнувањето на истовремената терапија и последователно на периодични интервали.

Во една студија, истовремената администрација на телмисартан и рамиприл довела до зголемување на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат од 2,5 пати. Клиничката важност на овој наод не е позната.

Диуретици (тијазидни диуретици или диуретици на хенлеова петелка)

Претходната терапија со високи дози на диуретици како што се фуросемид (диуретик на хенлеова петелка) и хидрохлоротиазид (тијазиден диуретик) може да доведе до намалување на волуменот и до ризик од појава на хипотензија при започнувањето на терапијата со телмисартан.

Да се земе во предвид при истовремена употреба

Други антихипертензивни лекови

Дејството на намалување на крвниот притисок на телмисартан може да се зголеми со истовремената употреба на други антихипертензивни лекови.

Податоците од клиничките испитувања покажуваат дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-систем (RAAS) преку комбинирана употреба на АКЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокатори или алискирен е поврзана со повисока фреквенција на несакани настани како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена ренална функција (вклучувајќи и акутна ренална инсуфициенција) во споредба со употребата на еден лек со дејство на RAAS (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.1).

Врз основа на нивните фармаколошки својства, може да се очекува дека следниве лекови може да ги потенцираат хипотензивните дејства на сите антихипертензивни лекови, вклучувајќи го телмисартан: Баклофен, амифостин.

Понатаму, ортостатската хипотензија може да се влоши со употребата на алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресиви.



Кортикостероиди (системска администрација)

Намалување на антихипертензивното дејство.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти не се препорачува во текот на првиот триместар од бременоста (погледнете во точка 4.4). Употребата на ангиотензин II рецепторни антагонисти е контраиндицирана во текот на вториот и третиот триместар од бременоста (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Не постојат соодветни податоци за употребата на лекот Толура кај бремени жени. Студиите кај животни укажуваат на репродуктивна токсичност (погледнете во точка 5.3).

Од епидемиолошките докази во врска со ризикот од тератогеност после изложеност на АКЕ инхибитори во текот на првиот триместар од бременоста не може да се изведе конечен заклучок; сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Се додека не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со ангиотензин II рецепторните антагонисти, слични ризици може да постојат и за оваа класа на лекови. Освен ако континуираната терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти не се смета за неопходна, пациентите кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативни антихипертензивни третмани кои имаат воспоставен безбедносен профил за употреба во текот на бременоста. Кога ќе се утврди бременост, лекувањето со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и доколку е соодветно, треба да се започне со алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти за време на вториот и третиот триместар предизвикува фетотоксичност кај луѓето (намалена ренална функција, олигохидрамниоза, ретардирана осификација на черепот) и неонатална токсичност (ренална инсуфициенција, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во точка 5.3). Доколку дојде до изложеност на ангиотензин II рецепторни антагонисти во текот на вториот триместар од бременоста, се препорачува ултразвучна проверка на бубрежната функција и черепот. Доенчињата чии мајки користеле ангиотензин II рецепторни антагонисти треба внимателно да се следат за појава на хипотензија (погледнете во точките 4.3 и 4.4).

Доење

Поради тоа што не постојат информации во врска со употребата на лекот Толура за време на доењето, лекот Толура не се препорачува, и се препорачуваат алтернативни третмани со подобро воспоставени безбедносни профили за време на доењето, особено при доењето на новороденче или предвремено родено новороденче.

Плодност

Во претклиничките студии, не биле забележани ефекти на лекот Толура врз плодноста кај мажите и жените.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

При управувањето со возила или ракувањето со машини, треба да се има во предвид дека при земањето на антихипертензивна терапија како што е лекот Толура, повремено може да се појават вртоглавица или поспаност.

4.8 Несакани дејства



Резиме на безбедносниот профил

Во сериозните несакани дејства се вклучени анафилактична реакција и ангиоедем, кои може да се појават ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), и акутна ренална инсуфициенција.

Вкупната инциденца на несакани дејства во контролираните испитувања кај пациенти третирани за хипертензија која била пријавена за телмисартан, била вообичаено споредлива со инциденцата на плацебо (41,4% наспроти 43,9%). Инциденцата на несакани дејства не била поврзана со дозата и не покажала корелација со полот, возраста или расата на пациентите. Безбедносниот профил на телмисартан кај пациенти третирани за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет е конзистентен со оној што бил утврден кај хипертензивните пациенти.

Несаканите дејства наведени подолу се собрани од контролираните клинички испитувања кај пациенти третирани за хипертензија и од пост-маркетиншките извештаи. Во листата исто така, се земени во предвид сериозните несакани дејства и несаканите дејства што довеле до прекин и кои биле пријавени во трите долготрајни клинички студии со времетраење до шест години, каде биле вклучени 21642 пациенти третирани со телмисартан за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства се подредени според честотата на појавување, со користење на следнава класификација: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$); многу ретки ($< 1/10.000$).

Во рамките на секоја класификација на честотата на појавување, несаканите дејства се прикажани почнувајќи од најсериозното.

Инфекции и инфестации

Помалку чести: Инфекција на уринарниот тракт вклучувајќи циститис, инфекција на горниот респираторен тракт, вклучувајќи фарингитис и синуситис
Ретки: Сепса, вклучувајќи фатален исход¹

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Помалку чести: Анемија
Ретки: Еозинофилија, тромбоцитопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: Анафилактична реакција, хиперсензитивност

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Помалку чести: Хиперкалемија
Ретки: Хипогликемија (кај пациенти со дијабетес мелитус)

Психијатриски нарушувања

Помалку чести: Инсомнија, депресија
Ретки: Анксиозност

Нарушувања на нервниот систем

Помалку чести: Синкопа
Ретки: Поспаност

Нарушувања на очите

Ретки: Визуелно нарушување

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт



Помалку чести: Вертиго

Кардијални нарушувања

Помалку чести: Брадикардија

Ретки: Тахикардија

Васкуларни нарушувања

Помалку чести: Хипотензија², ортостатска хипотензија

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Помалку чести: Диспнеа, кашлица

Ретки: Интерстицијална белодробна болест⁴

Гастроинтестинални нарушувања

Помалку чести: Абдоминална болка, дијареја, диспепсија, флатуленција, повраќање

Ретки: Сува уста, абдоминален дискомфорт, дисгезија

Хепатобилијарни нарушувања

Ретки: Абнормална хепатална функција/нарушување на црниот дроб³

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: Пруритус, хиперхидроза, исип,

Ретки: Ангиоедем (исто така со фатален исход), егзем, еритем, уртикарија, исип од лекот, токсична кожна ерупција

Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво

Помалку чести: Болки во грбот (на пример, ишијас), мускулни спазми, мијалгија

Ретки: Артралгија, болка во екстремитетите, болка во тетивите (симптоми кои наликуваат на тендинитис)

Ренални и уринарни нарушувања

Помалку чести: Ренално нарушување, вклучувајќи акутна бубрежна инсуфициенција

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Помалку чести: Болка во градите, астенија (слабост)

Ретки: Болест што наликува на грип

Испитувања

Помалку чести: Зголемени нивоа на креатинин во крвта

Ретки: Зголемени нивоа на хемоглобин, зголемени нивоа на урична киселина, зголемени нивоа на хепатален ензим, зголемени нивоа на креатин фосфокиназа,

1, 2, 3, 4: За дополнителен опис, погледнете во потточката "Опис на одредени несакани дејства"

Опис на одредени несакани дејства

Сепса

Во испитувањето PRoFESS, зголемена инциденца на сепса била забележана со телмисартан во споредба со плацебо. Настанот може да биде случаен наод или да биде поврзан со механизам кој во моментот не е познат (погледнете исто така во точка 5.1).

Хипотензија

Ова несакано дејство било пријавено често кај пациенти со контролиран крвен притисок, кои биле третирани со телмисартан за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет, покрај стандардната нега.



Абнормална хепатална функција/нарушување на црниот дроб

Повеќето случаи на абнормална хепатална функција/нарушување на црниот дроб од пост-маркетиншкото искуство се забележани кај јапонските пациенти. Кај јапонските пациенти постои поголема веројатност да се појават овие несакани дејства.

Интерстицијална белодробна болест

Во пост-маркетиншкото искуство биле пријавени случаи на интерстицијална белодробна болест со временска поврзаност со внесот на телмисартан. Сепак, причинската врска не е утврдена.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е многу важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот помеѓу користа и ризикот на лекот.

Несаканите дејства на лекот може да се пријават во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински помагала (св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Постојат само ограничени информации во однос на предозирањето кај луѓето.

Симптоми

Најистакнатите манифестации на предозирањето со телмисартан се хипотензија и тахикардија; Исто така биле пријавени и брадикардија, вртоглавица, зголемување на нивото на серумски креатинин и акутна ренална инсуфициенција.

Третман

Телмисартан не се отстранува по пат на хемодијализа. Пациентот треба внимателно да се следи, и третманот треба да биде симптоматски и супортивен. Третманот зависи од времето од ингестијата и од сериозноста на симптомите. Предложените мерки вклучуваат индукција на емеџа и/или гастрична лаважа. Активниот јаглен може да биде корисен во третманот на предозирањето. Нивоата на серумските електролити и креатинин треба често да се следат. Ако се појави хипотензија, пациентот треба да биде поставен во лежечка положба, со брзо надополнување на солите и на волуменот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Ангиотензин II Антагонисти, обични, АТС код: C09AC07.

Механизам на дејство

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен антагонист на ангиотензин II рецепторите (тип AT₁). Телмисартан го дислоцира ангиотензин II со многу висок афинитет од местото на врзување за подтипот на AT₁ рецептор, кој е одговорен за познатите дејства на ангиотензин II. Телмисартан не искажува никаква делумна агонистичка активност кон AT₁ рецепторот. Телмисартан селективно се врзува за AT₁ рецепторот. Врзувањето е долготрајно. Телмисартан не покажува афинитет кон останатите рецептори, вклучувајќи ги и AT₂ и други помалку специфични AT рецептори. Функционалната улога на овие рецептори не е позната, ниту пак е познат ефектот на нивната можна престаимулираност од страна на ангиотензин II, ниту што нивоа се зголемуваат при терапијата со телмисартан. Плазматските нивоа на ангиотензин II се намалуваат при терапијата со телмисартан. Телмисартан не го инхибира ренинот во човечката плазма и не ги блокира јонските канали. Телмисартан не го инхибира ангиотензин



конвертирачкиот ензим (кининаза II), ензимот кој исто така го разградува брадикининот. Поради тоа, не се очекува да ги потенцира несаканите дејства предизвикани од страна на брадикининот.

Кај луѓето, дозата од 80 mg телмисартан речиси целосно го инхибира зголемувањето на крвниот притисок предизвикано од ангиотензин II. Инхибиторното дејство се одржува во текот на 24 часа и сеуште е мерливо до 48 часа.

Клиничка ефикасност и безбедност

Третман на есенцијална хипертензија

По првата доза на телмисартан, антихипертензивната активност постепено станува видлива во рок од 3 часа. Максималното намалување на крвниот притисок вообичаено се постигнува во рок од 4-8 недели по почетокот на терапијата и тоа се одржува при долготрајната терапија.

Антихипертензивното дејство е постојано присутно во текот на 24 часа по дозирањето и ги вклучува последните 4 часа пред следната доза, како што е прикажано со амбулантските мерења на крвниот притисок. Ова се потврдува преку минималните и максималните стапки на концентрација кои се постојано повисоки од 80% за дозите на телмисартан од 40 и 80 mg, во плацебо контролираните клинички студии. Постои очигледен тренд на дозна поврзаност со времето до повторно воспоставување на почетниот систолен крвен притисок (СКП). Во овој поглед податоците за дијастолниот крвен притисок (ДКП) не се конзистентни

Кај пациенти со хипертензија, телмисартан го намалува систолниот и дијастолниот крвен притисок без да влијае на пулсот. Придонесот на диуретичното и натриуретичното дејство на лекот врз неговата хипотензивна активност треба се уште да се дефинира. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е споредлива со онаа на лековите кои се припадници на други класи на антихипертензивни лекови (што било докажано во клиничките испитувања за споредување на телмисартан со амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

По нагло прекинување на терапијата со телмисартан, крвниот притисок во период од неколку дена постепено се враќа на вредностите забележани пред терапијата, без докази за повратна хипертензија.

Инциденцата на сува кашлица била значително пониска кај пациентите третирани со телмисартан, отколку кај оние кои биле третирани со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим, во клиничките студии кои директно ги споредувале овие два антихипертензивни третмани.

Кардиоваскуларна превенција

Во испитувањето ONTARGET (Континуирано испитување на Телмисартан како моно-терапија или во Комбинација со Рамиприл како Глобална Крајна Цел), биле споредувани ефектите на телмисартан, рамиприл и на комбинацијата на телмисартан и рамиприл врз кардиоваскуларните исходи кај 25620 пациенти на возраст од 55 години или постари со историја на коронарна артериска болест, мозочен удар, ТИА, периферна артериска болест или дијабетес мелитус тип 2, придружена со докази за оштетување на некој краен орган (на пр. ретинопатија, хипертрофија на левата комора, макро или микроалбуминурија), што претставува популација која подлежи на ризик од кардиоваскуларни настани.

Пациентите биле рандомизирани во една од следните три терапевтски групи: телмисартан 80 mg (n=8542), рамиприл 10 mg (n=8576) или комбинација на телмисартан 80 mg плус рамиприл 10 mg (n=8502) и биле следени во просечно времетраење од 4,5 години.

Телмисартан покажал сличен ефект со рамиприл во намалувањето на примарната композитна крајна цел што се состоела од кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт



нефатален мозочен удар или хоспитализација поради конгестивна срцева слабост. Инциденцата на примарната крајна цел била слична кај групите третирани со телмисартан (16,7 %) и со рамиприл (16,5 %). Индексот на опасност на телмисартан наспроти рамиприл е 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (неинфериорност) = 0,0019 при маргина од 1,13). Стапката на смртност поради сите причини изнесувала 11,6 % и 11,8 % кај пациентите третирани со телмисартан и рамиприл, соодветно.

Телмисартан бил исто така слично ефикасен со рамиприл во претходно одредената секундарна крајна цел што се состои од кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозочен удар [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (неинфериорност) = 0,0004], примарната крајна цел во референтната студија HOPE (Студија за проценка на превенција на срцеви исходи), која го испитувала ефектот на рамиприл во споредба со плацебо.

Во TRANSCEND биле рандомизирани пациенти со ACE-I интолеранција, со слични критериуми за учество како и во студијата ONTARGET на терапија со телмисартан 80 mg (n = 2954) или со плацебо (n = 2972), кои биле давани покрај стандардната нега. Средното времетраење на следењето изнесувало 4 години и 8 месеци. Не е забележана статистички значајна разлика во инциденцата на примарната композитна крајна цел (кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален мозочен удар или хоспитализација поради конгестивна срцева слабост) [15,7 % за групата третирана со телмисартан и 17,0 % за плацебо групата, со индекс на опасност од 0,92 (95 % CI 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Биле пронајдени докази во корист на телмисартан во споредба со плацебо во однос на претходно одредената секундарна композитна крајна цел на кардиоваскуларна смрт, нефатален миокарден инфаркт и нефатален мозочен удар [0,87 (95 % CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Нема докази за бенефит во однос на кардиоваскуларната смртност (индекс на опасност 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Кашлицата и ангиоедемот биле поретко пријавени кај пациенти третирани со телмисартан отколку кај пациенти третирани со рамиприл, додека хипотензијата била почесто пријавена при употребата на телмисартан.

Комбинирањето на телмисартан со рамиприл не покажало дополнителни придобивки во однос на моно-терапијата со рамиприл или телмисартан. Кардиоваскуларната смртност и смртноста поради сите причини биле бројно повисоки при комбинацијата. Покрај тоа, имало значително повисока инциденца на хиперкалемија, ренална инсуфициенција, хипотензија и синкопа во групата на комбинирана терапија. Затоа, употребата на комбинација на телмисартан и рамиприл кај оваа популација не се препорачува.

Во испитувањето "Превентивен режим за ефикасно избегнување на втор мозочен удар" (PROFESS) кај пациенти на возраст од 50 години и постари, кои неодамна доживеале мозочен удар, зголемена инциденца на сепса била забележана за телмисартан во споредба со плацебо, 0,70 % наспроти 0,49 % [PP 1,43 95 % интервал на доверба 1,00-2,06)]; Инциденцата на фатални случаи на сепса била зголемена кај пациенти кои земале телмисартан (0,33 %) наспроти пациентите кои земале плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % интервал на доверба 1,14 - 3,76)]. Забележаната зголемена стапка на појава на сепса поврзана со употребата на телмисартан може да биде случаен наод или пак да биде поврзана со механизам кој во моментот не е познат.

Во две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (Континуирано испитување на Телмисартан како моно-терапија или во Комбинација со Рамиприл како Глобална Крајна Цел), и VA NEPHRON-D (Ветерански прашања за Нефропатија при Дијабетес)) била испитувана употребата на комбинацијата составена од АКЕ-инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокатор.

ONTARGET е една студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања, или со дијабетес мелитус тип 2 придружени со докази за оштетување на краен орган. VA NEPHRON-D е една студија спроведена кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетична нефропатија.



Овие студии не покажале значителен корисен ефект врз бубрежните и/или кардиоваскуларните исходи и смртноста, додека во споредба со монотерапијата бил забележан зголемен ризик од појава на хиперкалемија, акутна бубрежна повреда и/или хипотензија. Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се исто така релевантни за другите АКЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокатори.

Поради тоа, АКЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните блокатори не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Испитување на Алискирен при дијабетес тип 2 со користење на кардиоваскуларна и ренална болест како крајни цели) е една студија дизајнирана за тестирање на користа од додавањето на алискирен на стандардната терапија со АКЕ-инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично заболување на бубрезите, кардиоваскуларно заболување, или и двете заедно. Студијата била прекината порано поради зголемениот ризик од негативни исходи. Кардиоваскуларната смрт и мозочниот удар биле и побројни и почести кај групата третирана со алискирен, отколку во плацебо групата, и несаканите настани и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и ренална дисфункција) биле почесто пријавени во групата третирана со алискирен отколку во плацебо групата.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на телмисартан кај деца и адолесценти на возраст до 18 години не се утврдени.

Ефектите на намалување на крвниот притисок од две дози на телмисартан, биле проценувани кај 76 хипертензивни пациенти со прекумерна телесна тежина на возраст од 6 до 18 години (телесна тежина ≥ 20 kg и ≤ 120 kg, во просек 74,6 kg), по земање на доза на телмисартан од 1 mg/kg = 29 третирани пациенти) или 2 mg/kg (n = 31 третирани пациенто) во период од четири недели. При вклучувањето не било испитувано присуството на секундарна хипертензија. Кај некои од испитаните пациенти, дозите кои биле користени биле повисоки од дозите што се препорачани за терапијата на хипертензија кај возрасната популација, достигнувајќи дневна доза споредлива со доза од 160 mg, која била тестирана кај возрасните. По прилагодувањето на ефектите за возрасната група, просечната промена на СКП од основната вредност (примарна цел) била -14,5 (1,7) mmHg, кај групата третирана со доза на телмисартан од 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg, кај групата третирана со доза на телмисартан од 1 mg/kg и 6,0 (2,4) кај плацебо групата. Прилагодените промени на ДКП од основната вредност биле 8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg и 3,5 (2,1) mmHg, соодветно. Промената била дозно-зависна. Безбедносните податоци од оваа студија кај пациенти на возраст од 6 до 18 години биле генерално слични на оние што се забележани кај возрасните. Безбедноста на долготрајната терапија со телмисартан кај деца и адолесценти не била проценета.

Зголемувањето на бројот на еозинофилите кое било пријавено кај оваа популација на пациенти не е забележано кај возрасните. Клиничкото значење и важност на овој наод не се познати.

Овие клинички податоци не дозволуваат да се изведат заклучоци за ефикасноста и безбедноста на телмисартан кај хипертензивната педијатриска популација.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Апсорпција на телмисартан е брза, иако количината што се апсорбира е варијабилна. Средната апсолутна биорасположивост на телмисартан изнесува приближно 50%. Кога телмисартан се зема со храна, намалувањето на површината под кривата на плазматска концентрација/време ($AUC_{0-\infty}$) на телмисартан варира од приближно 6% (доза од 40 mg) до приближно 19% (доза од 160 mg). 3 часа по администрацијата плазматските концентрации се слични без оглед на тоа дали телмисартан се зема на гладно или со храна.



Линеарност/нелинеарност

Малото намалување на AUC не се очекува да предизвика намалување на терапевтската ефикасност. Не постои линеарна поврзаност помеѓу дозите и плазматските нивоа. $C_{\max}$ и во помала мера AUC, се зголемуваат непропорционално при дозите повисоки од 40 mg.

Дистрибуција

Телмисартан во голем степен се врзува за плазматските протеини (> 99,5%) главно за албумин и алфа-1 киселинскиот гликопротеин. Средниот очигледен волумен на дистрибуција во рамнотежна состојба (V_{dss}) изнесува приближно 500 литри.

Биотрансформација

Телмисартан се метаболизира по пат на конјугација се до формирањето на глюкуронид од матичното соединение. Не била докажана фармаколошка активност на конјугатите.

Елиминација

Телмисартан се карактеризира со фармакокинетика со биекспоненцијално распаѓање со терминален полуживот на елиминација од > 20 часа. Максималната плазматска концентрација ($C_{\max}$) и, во помала мера, површината под кривата на плазматска концентрација/време (AUC), се зголемуваат непропорционално со дозата. Не постојат докази за клинички значајна акумулација на телмисартан кога се зема во препорачаната доза. Концентрациите во плазмата биле повисоки кај жените отколку кај мажите, без значајно влијание врз ефикасноста.

По перорална (и интравенска) администрација, телмисартан речиси исклучиво се излачува во фекасот, главно во форма на првичното соединение. Кумулативната уринарна екскреција е <1% од дозата. Вкупниот плазматски клиренс (Cl_{tot}) е висок (приближно 1,000 ml/min), во споредба со хепаталниот проток на крв (околу 1,500 ml/min).

Посебни популации

Педијатриска популација

Фармакокинетиката на две дози на телмисартан била оценета како секундарна цел кај хипертензивни пациенти ($n = 57$) на возраст од 6 до 18 години, по земањето на доза на телмисартан од 1 mg/kg или 2 mg/kg, во период од четири недели. Фармакокинетските цели вклучуваат одредување на стабилната состојба на телмисартан кај деца и адолесценти и испитување на разликите поврзани со возраста. Иако студијата е премногу мала за значајна проценка на фармакокинетиката кај децата на возраст под 12 години, резултатите вообичаено се конзистентни со наодите кај возрасните и ја потврдуваат нелинеарноста на телмисартан, особено во однос на $C_{\max}$.

Пол

Биле забележани разлики во плазматските концентрации, при што $C_{\max}$ и AUC кај жените во споредба со мажите биле за приближно 3 и 2 пати повисоки, соодветно.

Постари лица

Фармакокинетиката на телмисартан не се разликува помеѓу постарите лица и оние кои се помлади од 65 години.

Ренално нарушување

Кај пациенти со лесна до умерена и тешка ренална инсуфициенција, било забележано удвојување на концентрациите во плазмата. Сепак, пониски концентрации во плазмата биле забележани кај пациенти со ренална инсуфициенција кои подлежат на дијализа. Телмисартан е врзан во голема мера за плазматските протеини кај пациентите со ренална инсуфициенција и не може да се отстрани по пат на дијализа. Кај пациентите со ренално нарушување не доаѓа до промена на полуживотот на елиминација.



Хепатално нарушување

Во фармакокинетските студии кај пациенти со хепатално нарушување било забележано зголемување на апсолутната биорасположивост до речиси 100 %. Кај пациентите со хепатално нарушување не доаѓа до промена на полуживотот на елиминација.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста

Во претклиничките студии за безбедност, дозите кои даваат изложеност слична на онаа од клиничкиот терапевтски опсег, предизвикале редуција на вредностите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени во бубрежната хемодинамика (зголемени нивоа на уреа азот и креатинин во крвта), како и зголемени нивоа на калиум во серумот кај нормотензивни животни. Појавата на овие фармаколошки посредувани несакани дејства, кои се познати од претклиничките студии со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим и ангиотензин II рецепторните антагонисти, била спречена со додавање на перорален солен раствор.

Кај двата вида биле забележани зголемена плазматска активност на ренин и хипертрофија/хиперплазија на реналните јукстагломеруларни клетки. Овие промени, кои се исто така, класен ефект на инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим и на останатите ангиотензин II рецепторни антагонисти, се чини дека немаат клиничко значење.

Не бил забележан јасен доказ за тератогено дејство, но при токсични дозни нивоа на телмисартан бил забележан ефект врз постнаталниот развој на подмладокот, како што се пониската телесна тежина и одложеното отворање на очите.

Не постојат докази за мутагеност и значајна кластогена активност во *in vitro* студиите и нема докази за канцерогеност кај стаорци и глувци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

повидон (К30)
меглумин
натриум хидроксид
лактоза монохидрат
сорбитол (Е420)
магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

OPA/Al/PVC Al блистер. Секој блистер содржи 7 таблети.



Големини на пакувањето: 28 таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

