

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ**1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД**

Telsidan 40 mg филм обложени таблети

Telsidan 80 mg филм обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 40 mg телмисартан

Една таблета содржи 80 mg телмисартан

Експципиенти со познат ефект:

Една 40 mg таблета содржи 217.35 mg лактоза монохидрат

Една 80 mg таблета содржи 434.7 mg лактоза монохидрат

За комплетна листа на експципиенти, погледнете секција 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Жолта филм таблета во форма на капсула со втисната '40' од едната страна, и 'Т' втисната на другата страна. Димензиите на таблетата изнесуваат 12,1 mm x 6.1 mm.

Жолта филм таблета во форма на капсула со втисната '80' од едната страна, и 'Т' втисната на другата страна. Димензиите на таблетата изнесуваат 16,3 mm x 8.0 mm.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ**4.1 Терапевтски индикации**

Хипертензија

Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни.

Кардиоваскуларна превенција

Редукција на кардиоваскуларен морбидитет кај возрасни со:

- Манифестна атеротромботична кардиоваскуларна болест (историја на коронарна срцева болест, напад, или периферна артериска болест) или
- Дијабетес мелитус тип 2 со документирано оштетување на таргетен орган.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Терапија на есенцијална хипертензија

Вообичаената ефективна доза изнесува 40 mg еднаш дневно. Некои пациенти може да имаат корист од дневна доза од 20 mg еднаш дневно. Во случаи кога не се постигнува целниот крвен притисок, дозата на телмисартан може да се зголеми до максимум 80 mg еднаш дневно. Алтернативно, телмисартан може да се употреби во комбинација со тиазидни диуретици, како



хидрохлоротиазид, кој има адитивен ефект со телмисартан во намалувањето на крвниот притисок. Кога се размислува за зголемување на дозата, треба да се земе во предвид дека максимален антихипертензивен ефект се постигнува за 4 до 8 недели после почетокот на терапијата. (Видете секција 5.1).

Кардиоваскуларна превенција

Препорачаната доза изнесува 80 mg еднаш дневно. Не е познато дали пониски дози на телмисартан од 80 mg се ефикасни во намалување на кардиоваскуларниот морбидитет. Кога се започнува терапија со телмисартан, за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет, неопходно е следење на крвниот притисок, и може да биде потребно подесување на антихипертензивните лекови.

Специјални популации

Пациенти со бубрежно оштетување

Лимитирани се расположливите искуства кај пациенти со тешки бубрежни нарушувања или пациенти кои се на хемодијализа. Кај овие пациенти се препорачува пониска почетна доза од 20 mg (видете секција 4.4). Не се потребни дозни прилагодувања кај пациенти со благо до умерено бубрежно нарушување.

Пациенти со хепатално оштетување

TELSIDAN[®] е контраиндициран кај пациенти со тешко хепатално оштетување (секција 4.3). Кај пациенти со благо до умерено хепатално оштетување, дозирањето не треба да биде повеќе од 40 mg еднаш дневно.

Постари пациенти

Не се потребни дозни прилагодувања кај постари пациенти.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста кај темисартан кај деца и адолесценти на возраст под 18 години. Не постојат расположливи податоци.

Начин на администрација

Таблетите TELSIDAN се земаат перорално, еднаш дневно, и треба да се земаат со многу течност, со или без храна.

Претпазливост која е неопходна пред администрација на лекот

Телмисартан таблетите треба да се чуваат во запечатен блистер, поради хигроскопните карактеристики на таблетите. Таблетите треба да се извадат од блистерот непосредно пред администрацијата (видете секција 6.6).

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост кон активната супстанција или кој некој од ексципиентите наброени во секција 6.1.
- Втор и трет триместар на бременост (секции 4.4 и 4.6).
- Опструктивни нарушувања на жолчните патишта.
- Тешка хепатална инсуфициенција.

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост



Бременост

За време на бременост не треба да се започнува терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти. Жените кои примаат ваков лек, а кои планираат бременост, треба да ја променат терапијата, со алтернативни антихипертензивни лекови кои имаат потврден безбедносен профил за употреба во бременоста.

Ако е потврдена бременоста, терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и треба да се отпочне со алтернативна антихипертензивна терапија (Секција 4.3 и 4.6).

Хепатални оштетувања

Телмисартан не треба да се дава кај пациенти со холестаза, билијарни опструктивни оштетувања или тешка хепатална инсуфициенција (видете секција 4.3) бидејќи телмисартан воглавно се елиминира преку жолчката. Кај овие пациенти може да се очекува да имаат намален хепатален клиренс за телмисартан. Телмисартан треба да се употребува со внимание само кај пациенти со блага до умерена хепатална инсуфициенција.

Реноваскуларна хипертензија

Постои зголемен ризик од тешка хипотензија и бубрежна инсуфициенција кога пациенти со билатерална стеноза на бубрежната артерија, или стеноза на артерија со еден функционален бубрег се третирани со медицински производи кои влијаат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон.

Бубрежни оштетувања, и трансплантација на бубрег

Кога телмисартан се употребува кај пациенти со нарушена бубрежна функција, се препорачува периодично следење на серумските нивоа на калиум и креатинин. Не постојат искуства за администрација на телмисартан кај пациенти со скорешна бубрежна трансплантација.

Интраваскуларна хиповолемија

Симптоматска хипотензија, особено после првата доза на телмисартан, може да се јави кај пациенти кои се со намален волумен на крв/ или натриум, поради интензивна диуретична терапија, диетална рестрикција на сол, диареја или повраќање. Такви состојби треба да се корегираат пред администрација на телмисартан. Васкуларниот волумен/или натриум треба да се корегира пред администрација на телмисартан.

Двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон

Како последица на инхибиција на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, кај осетливи индивидуи пријавени се хипотензија, синкопа, хиперкалиемија, и промени во бубрежната функција (вклучително акутна бубрежна инсуфициенција), особено ако се комбинираат медицински производи кои влијаат врз овој систем. Поради тоа, не се препорачува двојна блокада на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (пр. администрација на телмисартан истовремено со други блокатори на системот ренин-ангиотензин-алдостерон). Неопходен е интензивен мониторинг на бубрежната функција ако е неопходна ваква ко-администрација.

Други состојби со стимулација на системот ренин-ангиотензин-алдостерон

Кај пациенти чиј васкуларен тонус и бубрежна функција зависат преодминантно од активност на системот ренин-ангиотензин-алдостерон (пр. пациенти со тешка конгестивна срцева инсуфициенција, или постоечко бубрежно заболување вклучително бубрежна артериска стеноза), терапија со медицински производи кои влијаат на овој систем, како телмисартан, се асоцирани со акутна хипотензија, хиперазотемија, олигурија или ретко, со акутна бубрежна инсуфициенција (секција 4.8).

Примарен алдостеронизам

Пациентите со примарен алдостеронизам генерално не даваат одговор на антихипертензивните лекови кои функционираат преку инхибиција на системот ренин-ангиотензин. Поради тоа



употреба на телмисартан не се препорачува.

Аортална и митрална валвуларна стеноза, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

Како и со другите вазодилататори, потребно е посебно внимание кај пациенти кои страдаат од аортна или митрална стеноза, или од опструктивна хипертрофична кардиомиопатија.

Дијабетични пациенти третирани со инсулин или со антидијабетици

Кај овие пациенти може да дојде до хипогликемија при терапија со телмисартан. Поради тоа, кај овие пациенти потребен е соодветен мониторинг на гликемијата. Може да биде потребно дозно прилагодување на инсулиноот или на антидијабетиците, кога постои соодветна индикација.

Хиперкалиемија

Употребата на медицински производи кои влијаат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон може да предизвикаат хиперкалиемија.

Употребата на телмисартан може да биде фатална кај постари лица, кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, кај дијабетични пациенти, кај пациенти истовремено третирани со други медицински производи кои можат да ги зголемат нивоата на калиум, и/или кај пациенти со интеркурентни настани.

Пред да се земе во предвид истовремената употреба на лекови кои влијаат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, треба да се евалуира односот на ризик во однос на добивката.

Се смета дека главни ризик фактори се:

- Дијабетес мелитус, бубрежна инсуфициенција, возраст (>70 years).
- Комбинација со еден или повеќе медицински производи кои влијаат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон и/или суплемементи со калиум. Медицински производи или терапевтски класи на медицински производи кои може да предизвикаат хиперкалиемија се замена за сол која содржи калиум, диуретици кои штетат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, не-стероидни антиинфламаторни медицински производи (НСАИЛ вклучително и СОХ-2 инхибитори), хепарин, имуносупресиви (циклоспорин или такролимус), и триметоприм.
- Итеркурентни настани, особено дехидратација, акутна срцева декомпензација, метаболна ацидоза, влошување на бубрежната функција, изненадно влошување на бубрежната состојба (пр. инфективна болест), клеточна лиза (акутна исхемија на екстремитетите, рабдомиолиза, поголема траума).

Кај ризичните пациенти, потребно е внимателно следење на серумскиот калиум (секција 4.5).

Лактоза

Овој производ содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на галактозна интолеранција, дефицит на Ларр лактаза, или гликозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

Етнички разлики

Како што е забележано кај АКЕ инхибиторите, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни антагонисти се помалку ефикасни во намалувањето на крвниот притисок кај црната раса, отколку кај другите раси, веројатно поради повисока преваленција на ниски ренин состојби кај хипертензивната популација од црната раса.

Друго

Како и со било кој друг антихипертензивен лек, преголема редукција на крвниот притисок кај пациенти со исхемична кардиопатија или со исхемична кардиоваскуларна болест може да резултира со миокарден инфаркт или со цереброваскуларен инцидент.



4.5 Интеракција со други медицински производи, и други форми на интеракција

Како и со другите медицински производи кои делуваат на системот ренин-ангиотензин-алдостерон, телмисартан може да предизвика хиперкалиемија (секција 4.4). Ризикот може да се зголеми во случај на терапевска комбинација со други медицински производи кои истотака може да предизвикаат хиперкалиемија (замена за сол која содржи калиум, диуретици кои штедат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, нестероидни антиинфламаторни медицински производи (НСАИЛ, вклучително СОХ-2 инхибитори), хепарин, имunosупресиви (циклоспорин или такролимус), и триметоприм.

Појавата на хиперкалиемија зависи од асоцираните ризик фактори. Ризикот е зголемен во случаи на гореспоменатите терапевски комбинации. Ризикот е особено висок во комбинации со диуретици што штедат калиум, и при комбинации со употреба на супституенти за сол кои содржат калиум. Комбинации со АКЕ инхибитори или со НСАИЛ, укажуваат на помал ризик, под услов строго да се следат укажаните предупредувања.

Истовремена употреба која не се препорачува

Диуретици кои штедат калиум, или калиумски суплементи

Ангиотензин II рецепторните антагонисти како телмисартан, го намалуваат губењето на калиумот, индуцирано со диуреза. Диуретиците кои штедат калиум, како спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, суплементи кои содржат калиум, или заменици за сол кои содржат калиум, може да доведат до значително зголемување на серумскиот калиум.

Ако е индицирана едновремена употреба поради документирана хипокалиемија, тие треба да се употребуваат со внимание, и со често следење на серумскиот калиум.

Литиум

Пријавени се реверзибилно зголемување на серумските концентрации на литиум и токсичност при истовремена администрација на литиум со АКЕ инхибитори, и со ангиотензин II рецепторни антагонисти, вклучително телмисартан. Ако се покаже како неопходна употребата на ваква комбинација, се препорачува внимателно следење на нивоата на серумскиот литиум.

Истовремена употреба со лекови при што е потребна претпазливост

Нестероидни антиинфламаторни производи

НСАИЛ (односно ацетилсалицилна киселина со антиинфламаторен дозен режим, СОХ-2 инхибитори, и неселективни НСАИЛ), може да го редуцираат антихипертензивниот ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти.

Кај некои пациенти со нарушена бубрежна функција (пр. дехидрирани пациенти или постари пациенти со нарушена бубрежна функција), коадминистрација на ангиотензин II рецепторни антагонисти и агенси што ја инхибираат циклооксигеназата може да резултира со понатамошно нарушување на бубрежната функција, вклучително можна акутна бубрежна инсуфициенција, која обично е реверзибилна. Поради тоа, комбинациите на лекови треба да се администрираат со внимание, особено кај постарите лица. Пациентите треба да бидат адекватно хидрирани, и потребен е мониторинг на бубрежната функција веднаш после отпочнувањето на конкомитантната терапија, и понатаму, во определени периоди.

Во една студија, коадминистрацијата на телмисартан и рамиприл доведе до зголемување од 2.5 пати на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат. Не е позната клиничката релевантност на оваа обсервација.

Диуретици (тиазидни или на хенлеовата петелка)

Првична терапија со високи дози на диуретици како фуросемид (диуретик на хенлеовата петелка) и хидрохлоротиазид (тиазиден диуретик) може да резултира со намалување на волуменот, и ризик од хипотензија при започнување на терапија со телмисартан.

Да се земе во предвид при истовремена терапија



Други антихипертензивни лекови

Ефектот на намалување на крвниот притисок на телмисартан може да се зголеми со едновремена употреба на други антихипертензивни медицински производи.

Врз база на нивните фармаколошки особености, може да се очекува дека следниве медицински производи може да ги потенцираат хипотензивните ефекти на сите антихипертензивни, вклучително и телмисартан: баклофен, амифостин. Понатаму, ортостатската хипотензија може да се влоши со употреба на алкохол, барбитурати, наркотици или антидепресивни лекови.

Кортикостероиди (за системска употреба)

Редукција на антихипертензивниот ефект.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Употребата на ангиотензин II рецептор антагонисти не е препорачлива за време на првиот триместар од бременоста (видете секција 4.4). Употребата на ангиотензин II рецептор антагонисти е контраиндицирана за време на вториот и третиот триместар од бременоста (видете секција 4.3 и 4.4).

Не постојат адекватни податоци за употребата на телмисартан кај бремени жени. Студиите кај жени покажале репродуктивна токсичност (секција 5.3).

Епидемиолошки докази во врска со ризикот за тератогеност после експозиција на АКЕ инхибитори за време на првиот триместар од бременоста не се донесени, но како и да е, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Се додека нема контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со ангиотензин II рецепторни антагонисти, за оваа класа на лекови може да постојат слични ризици.

Освен ако континуирана терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти се смета за есенцијална, пациентките кои планираат бременост треба да минат на алтернативни антихипертензивни терапии кои се со докажана сигурност при употреба во бременост. Ако се дијагностицира бременост, терапијата со ангиотензин II рецепторни антагонисти треба веднаш да се прекине, и, ако е соодветно, да се отпочне се алтернативна терапија.

Познато е дека експозиција на терапија со ангиотензин II рецепторни антагонисти за време на вториот и третиот триместар од бременоста предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидроамнион, осификација на черепот, ретардација) и неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалиемија) (видете секција 5.3).

Ако пациентката прима ангиотензин II рецепторни антагонисти од вториот триместар на бременоста, се препорачува ултразвучен преглед на бубрезите и на черепот на фетусот.

Новороденчиња чија мајка примала ангиотензин II рецепторни антагонисти, треба често да се контролираат поради можност од хипотензија (секции 4.3 и 4.4).

Доење

Бидејќи не постојат расположливи податоци за употребата на телмисартан за време на доењето, овој лек не се препорачува за време на доење, а се препорачуваат алтернативни терапии со лекови кои имаат подобар и докажан безбедносен профил за време на бременост, особено при доење на новороденчиња, и на недоносени бебиња.

Фертилитет

Во претклиничките студии, не се забележани ефекти на телмисартан кои влијаат на фертилитетот кај машките и кај женските единки.

4.7 Ефекти врз способноста на управување со машини и со моторни возила



При управување со машини или со моторни возила, треба да се земе во предвид дека може да дојде до појава на вртоглавица или поспаност при употреба на антихипертензивен лек како TELSIDAN.

4.8 Несакани дејства

Збирни податоци за несаканите дејства

Сериозните несакани дејства вклучуваат анафилактична реакција и ангиоедем кои ретко се јавуваат ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), и акутна бубрежна инсуфициенција.

Вкупната инциденца на несакани дејства пријавени со телмисартан беше вообичаено споредлива со плацебо (41,4% наспроти 43,9%) во контролирани студии, кај пациенти третирани против хипертензија. Инциденцата на несакани дејства не зависеше од дозата, и не покажа корелација со полот, возраста или расата на пациентот.

Безбедносниот профил на телмисартан кај пациенти третирани за намалување на кардиоваскуларниот морбидитет беше еднаков со оној добиен кај хипертензивни пациенти.

Несаканите дејства наброени подолу се акумулирани од контролирани клинички студии кај пациенти третирани за хипертензија, и од пост-маркетиншки извештаи. Исто така, земени се во предвид сериозните несакани дејства, и несаканите дејства кои водат до прекин на терапијата, пријавени во три, долготрајни клинички студии кои вклучиле 21642 пациенти третирани со телмисартан, за редукција на кардиоваскуларниот морбидитет во период до 6 години.

Резиме на несаканите дејства

Несаканите дејства се групирани според фреквенцијата на следниов начин: 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 секоја од овие групи по фреквенција, несаканите реакции се поставени по редослед на намалување на сериозноста.

Инфекции и инфестации

Помалку чести: Инфекции на уринарниот систем, вклучително циститис, инфекција на горниот респираторен тракт, вклучително фарингитис и синуситис

Ретки: Сепса која вклучува и фатален крај на пациентот¹

Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем

Помалку чести: Анемија

Ретки: Еозинофилија, тромбоцитопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: Анафилактична реакција, преосетливост

Нарушувања на метаболизмот и на исхраната

Помалку чести: Хиперкалиемија

Ретки: Хипогликемија (кај дијабетичари)

Психијатриски нарушувања

Помалку чести: Инсомнија, депресија

Ретки: Анксиозност

Нарушувања на нервниот систем

Помалку чести: Синкопа



Ретки: Сомноленција

Нарушувања на окоото

Ретки: Нарушувања на видот

Нарушувања на окоото и на лабиринтот

Помалку чести: Вртоглавица

Срцеви нарушувања

Помалку чести: Брадикардија

Ретки: Тахикардија

Васкуларни нарушувања

Помалку чести: Хипотензија², ортостатска хипотензија

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Помалку чести: Диспнеја, кашлица

Многу ретки: Интерстициелна болест на белите дробови⁴

Гастроинтестинални нарушувања

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

Ретки: Сува уста, непријатност во стомакот

Хепато-билијарни нарушувања

Ретки: Абнормална хепатална функција/хепатално нарушување³

Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво

Помалку чести: Сврабеж, хиперхидроза, исип

Ретки: Ангиедем (со фатален исход), егзем, еритем, уртикарија, токсични кожни ерупции

Мускулоскелетни нарушувања, и нарушувања на сврзното ткиво

Помалку чести: Болка во грбот (т.е ишијас), мускулни спазми, миалгија

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

Бубрежни и уринарни нарушувања

Помалку чести: Бубрежни оштетувања, вклучително и акутна бубрежна инсуфициенција

Општи нарушувања, и нарушувања на местото на администрација

Помалку чести: Болка во градите, астенија (слабост)

Ретки: Состојба која наликува на грип

Истражувања

Помалку чести: Зголемено ниво на креатинин во крвта

Ретки: Намален хемоглобин, зголемено ниво на урична киселина во крвта, зголемени хепатални ензими, зголемени крвни креатинин фосфокинази

^{1,2,3,4}: за понатамошен опис, ве молиме видете под секција “Опис на селектираните несакани дејства”

Опис на селектираните несакани дејства

Сепса



Во студијата PROfESS, беше зголемена инциденцата на сепса со употреба на телмисартан, во споредба со плацебо. Овој настан може да биде шанса за пронаоѓање на некој механизам кој досега не е познат (видете секција 5.1).

Хипотензија

Ова несакано дејство беше пријавено како често кај пациенти со контролиран крвен притисок, кои беа третирани со телмисартан со цел намалување на кардиоваскуларниот морбидитет и покрај стандардната нега.

Абнормална хепатална функција / хепатално нарушување

Пост-маркетиншките искуства покажаа дека повеќето случаи на абнормална хепатална функција/хепатално нарушување се јавиле кај јапонските пациенти. Поголема е веројатноста вакви несакани дејства да се јават кај јапонските пациенти.

Интерстициелна белодробна болест

Како пост-маркетиншки искуства пријавени се случаи на интерстициелна белодробна болест, кои се асоцирани со земањето на телмисартан. Но, сепак, не е утврдена каузална врска.

4.9 Предозирање

Лимитирани се податоците за предозирање кај луѓе.

Симптоми

Нај истакнати манифестации од предозирање со телмисартан се хипотензија и тахикардија. Исто така пријавени се и брадикардија, вртоглавица, зголемување на серумскиот креатинин и акутна бубрежна инсуфициенција.

Терапија

Телмисартан не се отстранува со хемодијализа. Пациентите треба да се мониторираат, а терапијата треба да биде симптоматска и супоративна. Справувањето зависи од времето на ингестија, и од тежината на симптомите. Предложените мерки вклучуваат провоцирано повраќање и/или гастрична лаважа. Корисна е употребата на активен јаглен. Потребна е честа контрола на серумските електролити и на креатинин. Ако дојде до појава на хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба, и веднаш да се додадат соли и заменици на волумен.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: Ангиотензин II Антагонисти, АТС Код: C09CA07

Механизам на дејство:

Телмисартан е орално активен и специфичен ангиотензин II рецептор (тип AT₁) антагонист. Телмисартан го поместува високиот афинитет на ангиотензин II од неговото место за врзување за AT₁ рецепторскиот подтип, кој е одговорен за познатото дејство на ангиотензин II. Телмисартан не покажува парцијална агонистичка активност кон AT₁ рецепторот. Телмисартан селективно се врзува за AT₁ рецепторот. Врзувањето е долготрајно. Телмисартан не покажува афинитет кон другите рецептори, вклучително AT₂ како и другите помалку карактеристични AT рецептори. Функционалната улога на овие рецептори не е позната, ниту пак ефектот на нивната можна хиперстимулација со ангиотензин II, чии нивоа се зголемуваат со телмисартан. Нивоата на плазматскиот алдостерон се намалуваат со телмисартан. Телмисартан не го инхибира хуманиот плазмин ренин, ниту ги блокира јонските канали. Телмисартан не го инхибира ангиотензин конвертирачкиот ензим (киназа II), ензимот кој истотака го деградира брадикинин. Поради тоа, не се очекува да се потенцираат со брадикинин посредуваните несакани дејства.



Кај луѓе, 80 mg доза на телмисартан речиси комплетно го инхибира од ангиотензин II провоцираното покачување на крвниот притисок. Инхибиторниот ефект се одржува преку 24 часа и сеуште е мерлив до 48 часа.

Клиничка ефикасност и безбедност

Терапија на есенцијална хипертензија

После првата доза на телмисартан, антихипертензивното дејство постепено станува евидентно, во период од 3 часа. Максимално намалување на крвниот притисок генерално се добива 4-8 недели после започнувањето на терапијата, и се одржува за време на подолготрајна терапија.

Антихипертензивниот ефект се одржува константно преку 24 часа после дозирањето, и ги вклучува последните 4 часа пред следната доза, како што е покажано со амбулаторни мерења на крвниот притисок.

Ова е потврдено со стапка на пикови константно над 80%, забележана после дози од 40 и 80 mg на телмисартан во клинички студии контролирани со плацебо. Постои очигледен тренд на дозната врска и времето на опоравување на базичниот систолен крвен притисок (SBP). Непостојани се податоците кои се однесуваат на дијастолниот крвен притисок.

Кај хипертензивни пациенти, телмисартан ги редуцира обата систолниот и дијастолниот крвен притисок, без да влијае на стапката на пулсот. Колкав е доприносот на диуретичкиот и на натриуретичкиот ефект на неговата хипотензивна активност, треба допрва да се дефинира. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е споредлива со истата од други класи на антихипертензивни лекови (демонстрирано во клинички студии и тоа споредување на телмисартан со амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл.

При нагло прекинување на терапијата со телмисартан, крвниот притисок постепено се враќа на вредностите пред терапијата во период од неколку денови, без доказ дека доаѓа до нагло враќање на хипертензијата.

Инциденцата на сува кашлица беше значително пониска кај пациенти третирани со телмисартан, отколку кај оние лекувани со АКЕ инхибитори - во клинички студии кои ги споредуваат овие две антихипертензивни терапии.

Кардиоваскуларна превенција

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) студијата ги споредува ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинација од телмисартан и рамиприл – на кардиоваскуларниот исход, кај 25620 пациенти на возраст од 55 години или постари, со историја на коронарна артериска болест, напад, ТИА, периферна артериска болест, или тип 2 на дијабетес мелитус, следени со доказ за оштетување на одредени целни органи (пр. ретинопатија, лева вентрикуларна хипертрофија, макро или микроалбуминурија), односно популација со ризик од појава на кардиоваскуларни настани.

Пациентите беа рандомизирани во една од трите терапевски групи: телмисартан 80 mg, (n=8,542), рамиприл 10 mg (n=8,576), или комбинација на телмисартан 80 mg плус рамиприл 10 mg (n=8,502), и беа следени во средно време од 4.5 години.

Телмисартан покажал слични ефекти со рамиприл во редукција на примарната сложена крајна цел на кардиоваскуларна смрт, не-фатален миокарден инфаркт, не-фатален мозочен удар, или хоспитализација поради конгестивна срцева болест. Инциденцата на примарната завршна точка беше слична во групите со телмисартан (16.7%) и рамиприл (16.5%). Стапката на ризик за телмисартан наспроти рамиприл беше 1.01 (97.5% CI 0.93 -1.10, p (не-инфериорност)=0.0019 со граница до 1.13). Стапката на морталитет – поради сите причини изнесуваше 11.6% и 11.8% помеѓу пациентите третирани со телмисартан и рамиприл, соодветно.

Пронајдено е дека телмисартан е сличен по својата ефикасност со рамиприл во пре-специфицираната секундарна завршна точка на кардиоваскуларна смрт, не-фатален миокарден инфаркт, и не-фатален мозочен удар [0.99 (97.5% CI 0.90-1.08), p (non-inferiority)=0.0004].



примарна завршна точка во референтната студија HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study).

TRANSCEND рандомизирани АКЕ-И – интолерантни пациенти со слични инклузионни критериуми како ONTARGET со телмисартан 80 mg (n=2,954) или плацебо (n=2,972), двата дадени при врна стандардна нега.

Средното времетраење на следењето изнесуваше 4 години и 8 месеци. Нема статистички значителни разлики во инциденцата на примарната композитна завршна точка (кардиоваскуларна смрт, не-фатален миокарден инфаркт, не-фатален мозочен удар, или хоспитализација за конгестивна срцева инсуфициенција) [15.7% со телмисартан и 17.0% во плацебо групите, со стапка на ризик од 0.92 (95% CI 0.81-1.05, p=0.22)]. Има доказ за бенефит на телмисартан во споредба со плацебо, кај пре-специфицираната секундарна завршна точка на кардиоваскуларна смрт и не-фатален миокарден инфаркт [0.87 (95% CI 0.76-1.00, p=0.048)]. Немаше доказ за бенефит на кардиоваскуларна смрт (стапка на ризик 1.03, 95% CI 0.85-1.24).

Кашлицата и ангиоедемот беа помалку често пријавувани кај пациенти третирани со телмисартан отколку кај пациенти третирани со рамиприл, додека хипотензијата беше почеста кај пациентите третирани со телмисартан.

Комбинацијата на телмисартан со рамиприл не допринесе за поголем бенефит, над рамиприл или телмисартан како самостојна терапија. Кардиоваскуларниот морталитет, и морталитетот од другите можни причини беше доста поголем, отколку употреба на комбинацијата. Дополнително, постоеше значително повисока инциденца на хиперкалиемија, бубрежна инсуфициенција, хипотензија и синкопа во групата која примаше комбинирана терапија. Поради тоа, употребата на комбинацијата на телмисартан и рамиприл не е препорачлива за оваа популација.

Во “Превенциски режим за ефективно избегнување на секундарни напади” (PRoFESS) студијата кај пациенти стари 50 години и повеќе, кои неодамна доживеале мозочен удар, забележена била зголемена инциденца на сепса за телмисартан во споредба со плацебо 0.70% наспроти 0.49% [RR 1.43 (95% интервал на доверба 1.00-2.06)]; инциденцата на случаи со фатална сепса беше зголемена кај пациенти кои земаат телмисартан (0.33%) наспроти пациенти кои земале плацебо (0.16%) [RR 2.07 (95% интервал на доверба 1.14-3.76)]. Забележената зголемена стапка на сепса асоцирана со употребата на телмисартан може да е или случајност, или поврзана со некој непознат механизам.

5.2 Фармакокинетски особености

Апсорпција

Апсорпцијата на телмисартан е многу брза, иако апсорбираната количина е варијабилна. Средната апсолутна биорасположливост за телмисартан изнесува околу 50%. Кога телмисартан се зема со храна, редукцијата во ($AUC_{0-\infty}$) на телмисартан варира од околу 6% (40 mg доза) до околу 19% (160 mg dose). После 3 часа од администрацијата, плазма концентрациите се слични, без разлика дали телмисартан е земен на гладно, или со храна.

Дистрибуција

Телмисартан во голем процент е врзан со плазма протеините (>99.5%), воглавно со албумин и алфа 1 кисел гликопротеин. Средниот волумен на дистрибуција изнесува околу 500 l.

Биотрансформација

Телмисартан се метаболизира преку коњугација со глукуронид. Коњугатот нема фармаколошка активност.

Елиминација

Телмисартан се карактеризира со биекспоненцијална фармакокинетика, со терминално полувреме на елиминација од >20 часа. Максималната плазма концентрација (C_{max}), и во помал степен (AUC), се зголемува диспропорционално со дозата. Не постои доказ за клинички релевантна акумулација на телмисартан земен во препорачаната доза. Плазма концентрациите



беа повисоки кај женките, во споредба со мажјаците, без релевантно влијание врз ефикасноста.

После орална (и интравенска) администрација скоро ексклузивно се екскретира со фецесот, воглавно непроменет. Кумулативната уринарна екскреција изнесува $<1\%$ од дозата. Вкупниот плазма клиренс (Cl_{tot}) е висок (околу 1000 ml/min) во споредба со хепаталниот крвоток (околу 1,500 ml/min).

Линеарност/не-линеарност

Мала редукција на AUC не се очекува да предизвика редукција на терапевтската ефикасност. Не постои линеарна врска помеѓу дозите и нивоата на плазмата. C_{max} и во помала мерка AUC се зголемуваат диспропорционално при дози повисоки од 40 mg.

Специјални популациони групи

Пол

Забележани се разлики во плазма концентрациите со C_{max} и AUC околу 3 и 2 пати повисоки, соодветно кај жени во споредба со мажи.

Постари лица

Фармакокинетиката на телмисартан не се разликува кај постари лица, и оние помлади од 65 години.

Бубрежно оштетување

Кај пациенти со благо до умерено и тешко бубрежно оштетување, забележано е дуплирање на плазматските концентрации. Како и да е, пониски плазма концентрации беа забележани кај пациенти со бубрежна инсуфициенција кои беа подложени на дијализа. Телмисартан е во висок процент врзан за плазматските протеини кај бубрежно-инсуфициентни пациенти и не може да се отстрани по пат на дијализа. Полувремето на елиминација не е променето кај пациенти со бубрежно оштетување.

Хепатално оштетување

Фармакокинетските студии кај пациенти со хепатално оштетување покажа зголемување на апсолутната биорасположливост до околу 100%. Полувремето на елиминација не е променето кај пациенти со хепатално оштетување.

5.3 Претклинички податоци

Во претклиничките студии за безбедност, дозите кои даваа експозиција споредлива со таа во клиничкиот терапевтски ранг, предизвика намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени во бубрежната хемодинамика (покачено ниво на азот од уреата во крвта, и креатинин), како и зголемен серумски калиум кај нормотензивни животни. Кај кучиња, забележени се тубуларна дилатација и атрофија. Повреда на гастричната мукоза (ерозија, улцерации или инфламација) беше забележена кај стаорци и кучиња. Овие фармаколошки посредувани несакани дејства, познати од предклиничките студии со обете АКЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти, беа превенирани со надокнада на орален солен раствор.

Кај обата вида, беа забележани зголемена ренинска активност на плазмата и хипертрофија/хиперплазија на бубрежните јукстагломеруларни клетки.

Нема јасни докази за тератогени ефекти врз плодот, но како и да е, при токсични дози на телмисартан, беа забележани одредени ефекти врз постнаталниот развој на потомството, како намалена телесна тежина и забавено отварање на очите.

Нема докази за мутагеност и релевантна кластогена активност во *in vitro* студии, и нема доказ за канцерогеност кај стаорци и глвци.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ**6.1 Листа на ексципиенти**

Натриум хидроксид
Повидон (К-25)
Меглумин
Лактоза монохидрат
Кросповидон тип В
Жолт железен оксид (Е172)
Магнезиум стеарат

Филм обвивката содржи:
Хипромелоза (Е464)
Титаниум диоксид (Е171)
Макрогол 400
Талк
Жолт железен оксид (Е172)

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на траење

3 години

6.4 Специјални услови на чување

Овој медицински производ не бара специјални услови на чување

6.5 Природа и содржина на контејнерот

НајлонАI/PVC-AI блистери

Пакувања

40 mg and 80 mg: Блистери со 28 таблети (4 x 7),

6.6 Специјални предупредувања за отстранување

Неупотребениот лек да се отстрани според важечките локални регулативи

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ И ПРОИЗВОДИТЕЛ

НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Алвоген доо Барице-Претставништво Скопје
Ул. Козара 13 А 1000 Скопје
Р.Македонија

ПРОИЗВОДИТЕЛ

Alvogen Pharma doo Barice



Pasnjacka bb, Barice, Plandiste
R.Serbia

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ
9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА
10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2013

