ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tolura 40 mg таблетки
Tolura 80 mg таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Tolura 40 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 40 mg телмисартан *(telmisartan)*.

Tolura 80 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 80 mg телмисартан *(telmisartan)*.

Помощни вещества с известно действие:
40 mg: Всяка таблетка съдържа 149,8 mg сорбитол (E420) и 57 mg лактоза.
80 mg: Всяка таблетка съдържа 299,7 mg сорбитол (E420) и 114 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

40 mg: бели до почти бели, двойноизпъкнали, овални таблетки
80 mg: бели до почти бели, двойноизпъкнали, таблетки с форма на капсули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония
Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Сърдечносъдова профилактика
Намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост при възрастни с:
- изявена атеротромботична сърдечносъдова болест (анамнеза за коронарна болест на сърцето, мозъчен инсулт или периферно артериално заболяване) или
- захарен диабет тип 2 с установено увреждане на крайните прицелни органи.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на есенциална хипертония

Обикновено ефективната доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти могат да се повлияят дори и от дневна доза от 20 mg. В случаите, в които не се постига желаното кръвно налягане, дозата на телмисартан може да бъде повишена максимално до 80 mg веднъж дневно. При решение за повишаване на дозата, трябва да се има предвид, че максималният антихипертензивен ефект обикновено се достига 4 до 8 седмици след началото на лечението (вж. точка 5.1). Като друга възможност, телмисартан може да бъде прилаган в комбинация с диуретици от тиазиден тип като хидрохлоротиазид, за които е доказано, че имат допълнително понижаващо кръвното налягане действие при приложение с телмисартан..

Сърдечносъдова профилактика

Препоръчителната доза е 80 mg веднъж дневно. Не е известно дали по-ниски дози от 80 mg телмисартан са ефективни за намаляване на сърдечносъдова заболеваемост.
При започване на лечение с телмисартан за намаляване на сърдечносъдова заболеваемост се препоръчва внимателно проследяване на кръвното налягане и ако се налага, коригиране на лекарствата, които понижават кръвното налягане.

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Tolura при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени.
Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

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

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

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

Tolura таблетки не могат да бъдат разделяни, следователно те не са подходящи за приложение при пациенти, които се нуждаят от доза от 20 mg телмисартан за лечение на хипертония или за пациенти с тежко бъбречно увреждане или хемодиализа. За тези пациенти са налични еквивалентни продукти със същата активна съставка.

4.3 Противопоказания

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

Съпътстващата употреба на Tolura с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

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

Чернодробно увреждане

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

Реноваскуларна хипертония

Когато пациенти със стеноза на двете бъбречни артерии или 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 се използва Tolura при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично мониториране на калия и серумното ниво на креатинина. Няма опит по отношение на приложението на Tolura при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация. Телмисартан не се отстранява от кръвта чрез хемофилтрация и не се диализира.

Пациенти с хиповолемия и/или изчерпване на натрия

Симптоматична хипотония, особено след първата доза Tolura може да се наблюдава при пациенти с намален обем и/или натриев дефицит, например при мощна диуретична терапия, диета с ограничен прием на сол, диария или повръщане. Такива състояния трябва да бъдат коригирани преди приложението на Tolura. Намаленият обем на циркулиращата кръв и/или натриевият дефицит трябва да бъдат коригирани преди приложение на Tolura.

Двойно блокиране на ренин ангиотензин -алдостероновата система (РААС)
Има данни, че съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).
Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Други състояния със стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система

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

Първичен алдостеронизъм

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

Стеноза на аортната и митрална клапа, обструктивна хипертрофична кардиомиопатия

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

Пациенти с диабет, лекувани с инсулин или антидиабетни лекарства

При тези пациенти може да настъпи хипогликемия при лечение с телмисартан. Затова, при тези пациенти трябва да се обмисли съответно проследяване на кръвната захар и може да се наложи коригиране на дозата на инсулина или антидиабетните лекарства, когато е показано.

Хиперкалиемия

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

Хиперкалиемията може да бъде с фатален изход при пациенти в старческа възраст, при пациенти с бъбречна недостатъчност, при пациенти с диабет, при пациенти, лекувани съпътстващо и с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия и/или при пациенти с интеркурентни събития.

Преди да се вземе решение за съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, трябва да се прецени съотношението полза/риск.

Основните рискови фактори за възникване на хиперкалиемия, които трябва да се вземат под внимание са:
- Захарен диабет, бъбречно увреждане, възраст (>70 години).
- Комбинация с един или повече лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система и/или калиеви добавки. Лекарствени продукти или терапевтични класове на лекарствени продукти, които могат да предизвикат хиперкалиемия, са солеви заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС включително селективни СОХ -2 инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркурентни събития и по-специално дехидратиране, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза, влошена бъбречна функция, внезапно влошаване на бъбречното състояние (например инфекциозни заболявания), клетъчно лизиране (например остра исхемия на крайника, рабдомиолиза, обширна травма).

При рискови пациенти се препоръчва внимателно проследяване на серумния калий (вж. Точка 4.5).

Сорбитол

40 mg таблетки: Това лекарство съдържа 149,8 mg сорбитол във всяка таблетка.
80 mg таблетки: Това лекарство съдържа 299,7 mg сорбитол във всяка таблетка.

Трябва да се има предвид адитивния ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).
Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе бионаличността на други лекарствени продукти за перорално приложение, които се прилагат съпътстващо.
Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (HFI) не трябва да приемат/получават този лекарствен продукт.

Лактоза

Tolura таблетки съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат Tolura.

Натрий
Всяка таблетка съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Етнически различия
Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, телмисартан и другите ангиотензин II рецепторни блокери са очевидно по-малко ефективни по отношение на понижаването на кръвното налягане при хора от афроамерикански произход, отколкото при другите раси, вероятно поради по-голямото преобладаване на състояния на ниско рениново ниво при популация от афроамерикански произход с хипертония.

Исхемична болест на сърцето

Както при всяко антихипертензивно средство, прекомерното понижаване на кръвното налягане при пациенти с исхемична кардиопатия или исхемично сърдечносъдово заболяване може да доведе до инфаркт на миокарда или инсулт.

Интестинален ангиоедем

За интестинален ангиоедем се съобщава при пациенти, лекувани с ангиотензин II рецепторни блокери (вж. точка 4.8). Тези пациенти имат коремна болка, гадене, повръщане и диария. Симптомите отшумяват след преустановяване на ангиотензин II рецепторните антагонисти. Ако се диагностицира интестинален ангиоедем, лечението с телмисартан трябва да се преустанови и да се започне подходящо наблюдение до пълното отшумяване на симптомите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Дигоксин

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

Както при други лекарствени продукти, които повлияват ренин-ангиотензин-алдостероновата система, телмисартан може да предизвика хиперкалиемия (вж. точка 4.4). Този риск може да се увеличи в случай на комбинирано лечение с други лекарствени продукти, които също могат да

предизвикат хиперкалиемия (солеви заместители, съдържащи калий, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС, включително селективни СОХ-2 инхибитори), хепарин, имуносупресори (циклоспорин или такролимус) и триметоприм).

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

Съпътстващата употреба не се препоръчва

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Ангиотензин II рецепторните блокери, какъвто е телмисартан, намаляват загубата на калий, която се предизвиква от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици, например спиринолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или солевите заместители, съдържащи калий, могат да доведат до значимо повишаване на серумния калий. Ако съпътстващата употреба е показана поради установена хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и трябва често да се проследява серумния калий.

Литий

При съпътстваща употреба на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и с ангиотензин II рецепторни блокери, включително телмисартан, се съобщава за обратимо повишение на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Ако тази комбинация е необходима, се препоръчва внимателно проследяване на серумните нива на литий.

Съпътстващата употреба изисква повишено внимание

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина при противовъзпалителни дозови режими, СОХ-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните блокери.
При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни блокери и средства, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да са адекватно хидратирани и трябва да се обсъди проследяване на бъбречната функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното приложение на телмисартан и рамиприл е довело до покачване на AUC_{0-24} и C_{max} на рамиприл и рамиприлат до 2,5 пъти. Клиничната значимост на това наблюдение не е известна.

Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици като фуроземид (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 са се вземе под внимание при съпътстваща употреба

Други антихипертензивни средства

Понижаващото кръвното налягане действие на телмисартан може да се повиши при съпътстваща употреба с други антихипертензивни лекарствени продукти.

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

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

Кортикостероиди (системно приложение)

Намаляване на антихипертензивния ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Няма достатъчно данни от употребата на Tolura при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни блокери, сходни рискове могат да съществуват и при този клас лекарства. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни блокери. Когато е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни блокери трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни блокери през втория и третия триместър на бременността предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена черепна 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 блокери през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни блокери, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Tolura в периода на кърмене, Tolura не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на

безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

Фертилитет

В предклинични проучвания не са наблюдавани ефекти на Tolura върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се шофира или работи с машини трябва да се има предвид, че при антихипертензивна терапия като Tolura, понякога, могат да се проявят синкоп или вертиго.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват анафилактична реакция и ангиоедем, които може да настъпят рядко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), и остра бъбречна недостатъчност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан, обикновено е сравнима с плацебо (41,4% спрямо 43,9%) при контролирани изпитвания при пациенти, лекувани за хипертония. Честотата на нежеланите реакции не е свързана с дозата и не показва зависимост от пола, възрастта или расата на пациентите. Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост, е в съответствие с този, наблюдаван при пациенти с хипертония.

Изброените по-долу нежелани реакции са събрани от контролирани клинични изпитвания при пациенти, лекувани за хипертония и от постмаркетингови съобщения. Списъкът, също така, отразява сериозни нежелани реакции и нежелани реакции, водещи до прекратяване на лечението, съобщени в три дългосрочни клинични проучвания, включващи 21 642 пациенти, лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост за период до шест години.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната конвенция: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Инфекции и инфестации	
нечести:	Инфекция на уринарния тракт, цистит, инфекция на горния респираторен тракт, включително фарингит и синуит
редки:	Сепсис включително с фатален изход[1]
Нарушения на кръвта и лимфната система	
нечести:	Анемия
редки:	Еозинофилия, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
редки:	Анафилактична реакция, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
нечести:	Хиперкалиемия

редки:	Хипогликемия (при пациенти, болни от диабет), хипонатриемия
Психични нарушения	
нечести:	Безсъние, депресия
редки:	Безпокойство
Нарушения на нервната система	
нечести:	Синкоп, замаяност
Редки:	Сънливост
Нарушения на очите	
редки:	Зрително увреждане
Нарушения на ухото и лабиринта	
нечести:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
нечести:	Брадикардия
редки:	Тахикардия
Съдови нарушения	
нечести:	Хипотония[2], ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
нечести:	Диспнея, кашлица
Много редки:	Интерстициална белодробна болест[4]
Стомашно-чревни нарушения	
нечести:	Абдоминална болка, диария, диспепсия, флатуленция, повръщане
редки:	Сухота в устата, абдоминален дискомфорт, дисгеузия
Хепато-билиарни нарушения	
редки:	Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение[3]
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
нечести:	Пруритус, хиперхидроза, обрив
редки:	Ангиоедем (включително с фатален изход), екзема, еритема, уртикария, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
нечести:	Болка в гърба (напр. ишиас), мускулни спазми, миалгия
редки:	Артралгия, болка в крайник, болки в сухожилията (тендинитоподобни симптоми)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
нечести:	Бъбречно увреждане, (включително остро бъбречно увреждане)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
нечести:	Болка в гръдния кош, астения (слабост)
редки:	Грипоподобно заболяване
Изследвания	
нечести:	Повишен креатинин в кръвта
редки:	Понижен хемоглобин, повишена пикочна киселина в кръвта, повишени чернодробни ензими, повишена креатин фосфокиназа в кръвта

1,2,3,4: за допълнително описание, моля, вижте подточка „*Описание на избрани нежелани реакции“*

Описание на избрани нежелани реакции

Сепсис
В изпитването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при лечение с телмисартан в сравнение с плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. точка 5.1).

Хипотония
Тази нежелана реакция е съобщена като честа, при пациенти с контролирано кръвно налягане, които са лекувани с телмисартан за намаляване на сърдечносъдовата заболеваемост, в допълнение към стандартните грижи.

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

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

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

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

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозирането при хора.

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

Овладяване
Телмисартан не се отстранява чрез хемофилтрация и не се диализира. Пациентът трябва да бъде внимателно проследяван и лечението трябва да бъде симптоматично и поддържащо. Овладяването зависи от изминалото време след приема и тежестта на симптомите. Препоръчителните мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да е от полза при лечението на предозиране. 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 солеви и обемни заместители.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II рецепторни блокери (АРБ), самостоятелно, АТС код: C09CA07

Механизъм на действие

Телмисартан е перорално активен и специфичен ангиотензин II рецепторен блокер (тип AT_1). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT_1 рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT_1 рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT_1 рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към други рецептори, включително AT_2 и други по-слабо характеризирани АТ рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефектът на тяхната възможна свръхстимулация от ангиотензин II, чийто нива се повишават от телмисартан. Нивата на плазмения алдостерон се понижават от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медиираните нежелани лекарствени реакции.

При хора доза 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа и все още е измерим до 48 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на есенциална хипертония
След първата доза телмисартан се наблюдава постепенна поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максимално понижаване на кръвното налягане се достига обикновено 4 до 8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия.

След прием на дозата антихипертензивният ефект се задържа повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващата доза, 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 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания.

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

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява 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 средства, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

При внезапно прекъсване на лечението с телмисартан кръвното налягане постепенно се връща до стойностите преди лечението, за период от няколко дни, без данни за ребаунд хипертоничен ефект.

Честота на суха кашлица е значително по-малка при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при тези, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим в клинични изпитвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

Сърдечносъдова профилактика

ONTARGET (Текущо глобално изпитване на крайна точка при лечение с телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) сравнява ефектите на телмисартан, рамиприл и комбинацията от телмисартан и рамиприл върху сърдечносъдовите резултати при 25 620 пациенти на възраст 55 години или по-възрастни с анамнеза за коронарна артериална болест, мозъчен инсулт, преходен исхемичен пристъп, периферно артериално заболяване или захарен диабет тип 2, съпътстван с данни за увреждане на органите (като ретинопатия, левокамерна хипертрофия, макро- или микроалбуминурия), които са популация с риск от възникване на сърдечносъдови инциденти.

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

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

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна точка от сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% ДИ 0,90 – 1,08; p (не по-малка ефикасност) = 0,0004)], първичната крайна точка в референтното проучване HOPE (Проучване за оценка на сърдечните резултати при профилактика, (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study)), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

При проучването TRANSCEND, пациенти с непоносимост към ACE инхибитори, със сходни критерии за включване като проучването ONTARGET, са рандомизирани на лечение с телмисартан 80 mg (n = 2 954) или плацебо (n = 2 972), като и двете лекарства са прилагани в допълнение към стандартните грижи. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се открива статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка „Сърдечносъдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност“ [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95% ДИ 0,81-1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата на телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична съставна крайна точка „Сърдечносъдова 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 сърдечносъдовата смъртност (коефициент на риск 1,03; 95% ДИ 0,85-1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато хипотония се съобщава по-често при телмисартан.

Комбинирането на телмисартан с рамиприл не увеличава ползата спрямо рамиприл или телмисартан самостоятелно. Сърдечносъдовата смъртност и смъртността по всякаква причина, като числено изражение, са по-високи при комбинацията. Освен това има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в групата с комбинацията. Поради тази причина, употреба на комбинацията от телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

В изпитването “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, приемащи плацебо (0,16 %) [RR 2,07 (95 % доверителен интервал 1,14 – 3,76)]. Наблюдаваната повишена честота на възникване на сепсис, свързана с употребата на телмисартан може да е случайно открита или да е свързана с механизъм, който е непознат за момента.

Две големи рандомизирани контролирани изпитвания – ONTARGET (Текущо глобално изпитване на крайна точка при лечение с телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)), проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.
ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечносъдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружена с данни за увреждане на ефекторни органи. За по-подробна информация вижте „Сърдечносъдова профилактика“ по-горе.
VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.
Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечносъдовите последици и смъртността, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.
АСЕ инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери следователно не трябва да се използват съпътстващо при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично изпитване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечносъдови и бъбречни заболявания като крайни точки (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечносъдовата смърт, така и инсултът са числено по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

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

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

подобни на тези при възрастни. Безопасността при дългосрочно лечение с телмисартан при деца и юноши не е оценявана.

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Абсорбцията на телмисартан е бърза, независимо, че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност на телмисартан е около 50 %. Когато телмисартан се приема с храна, редукцията на областта под кривата плазмена концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) на телмисартан варира от около 6 % (40 mg доза) до около 19 % (160 mg доза). 3 часа след приложение плазмените концентрации са подобни при приемане на телмисартан на гладно или с храна.

Линейност/нелинейност
Не се очаква слабата редукция в AUC да предизвика намаляване на терапевтичната ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. C_{max} и в по-малка степен AUC се повишават непропорционално при дози над 40 mg.

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

Биотрансформация
Телмисартан се метаболизира чрез конюгиране до глюкуронида на изходното съединение. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгата.

Елиминиране
Телмисартан се характеризира с биекспоненциална отслабваща фармакокинетика с терминален елиминационен полуживот > 20 часа. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и в по-малка степен областта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се повишава непропорционално на дозата. Няма данни за клинично значима акумулация на телмисартан, приет при препоръчителната доза. Плазмените концентрации са по-високи при жени, отколкото при мъже, без това да е свързано с влияние върху ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение телмисартан се екскретира почти изцяло с фекалиите, главно като непроменено съединение. Кумулативната уринарна екскреция е <1 % от дозата. Тоталният плазмен клирънс (Cl_{tot}) е висок (около 1 000 ml/min), сравнен с чернодробния кръвен поток (около 1 500 ml/min).

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на две дози телмисартан е оценявана като вторична цел при пациенти с хипертония (n = 57), на възраст от 6 до < 18 години след прием на телмисартан 1 mg/kg или 2 mg/kg за период на лечение от четири седмици. Фармакокинетичните цели включват определяне на стационарното състояние на телмисартан при деца и юноши, и проучване на различията, свързани с възрастта. Въпреки, че проучването е било много малко за значима оценка на фармакокинетиката при деца под 12 години, резултатите в повечето случаи са в съответствие с находките при възрастни и потвърждават нелинейността на телмисартан, особено по отношение на $C_{max.}$

Полова обусловеност

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

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

Бъбречно увреждане
При пациенти с леко до умерено и тежко бъбречно увреждане се наблюдава удвояване на плазмените концентрации. Наблюдават се обаче по-ниски плазмени концентрации при пациенти с бъбречна недостатъчност, подложени на диализа. При пациенти с бъбречна недостатъчност телмисартан се свързва в голяма степен с плазмените протеини и не може да бъде отделен при диализа. При пациенти с бъбречно увреждане елиминационният полуживот не е променен.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност, дози, водещи до експозиция, сравнима с тази в клиничния терапевтичен диапазон, са предизвикали намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на уреен азот в кръвта и креатинин), както и повишен калий в серума на нормотензивни животни. При кучета са наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. При плъхове и кучета е отбелязано също увреждане на стомашната лигавица (ерозия, язви или възпаление). Тези фармакологично медиирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и ангиотензин II рецепторни блокери, са предотвратени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор.

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

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

Няма данни за мутагенност и съответна кластогенна активност при изпитвания *in vitro* и за канцерогенност при плъхове и мишки.

Не са наблюдавани ефекти на телмисартан върху фертилитета при мъжките или женските животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон (K30)
Меглумин
Натриев хидроксид
Лактоза монохидрат

Сорбитол (E420)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържания на опаковката

OPA/Al/PVC Al блистер. Всеки блистер съдържа 7 или 10 таблетки.

Големина на опаковките: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 и 100 таблетки в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tolura 40 mg таблетки
14 таблетки: EU/1/10/632/008
28 таблетки: EU/1/10/632/009
30 таблетки: EU/1/10/632/010
56 таблетки: EU/1/10/632/011
84 таблетки: EU/1/10/632/012
90 таблетки: EU/1/10/632/013
98 таблетки: EU/1/10/632/014
100 таблетки: EU/1/10/632/023

Tolura 80 mg таблетки
14 tablets: EU/1/10/632/015
28 tablets: EU/1/10/632/016
30 tablets: EU/1/10/632/017
56 tablets: EU/1/10/632/018
84 tablets: EU/1/10/632/019
90 tablets: EU/1/10/632/020
98 tablets: EU/1/10/632/021
100 tablets: EU/1/10/632/024

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

Дата на първо разрешаване за употреба: 04 юни 2010
Дата на последно подновяване: 19 март 2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.