

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТАНИДОН 40 mg филмирани таблетки
ТАНИДОН 80 mg филмирани таблетки

TANYDON 40 mg film-coated tablets
TANYDON 80 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАЗА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20110359/95

Разрешение №

BG/MA7Mh-51651-2

Одобрение №

25-09-2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ТАНИДОН 40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 40 mg телмисартан (*telmisartan*).

Помощни вещества с известно действие: 217,35 mg лактоза (като лактоза монохидрат)

ТАНИДОН 80 mg филмирани таблетки

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

Помощни вещества с известно действие: 434,70 mg лактоза (като лактоза монохидрат))

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ТАНИДОН 40 mg филмирани таблетки

Жълти, филмирани таблетки с форма на капсула, с надпис '40' от едната страна и 'Т' от другата.

ТАНИДОН 80 mg филмирани таблетки

Жълти, филмирани таблетки с форма на капсула, с надпис '80' от едната страна и 'Т' от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Лечение на есенциална хипертония при възрастни.

Сърдечно-съдова профилактика

Намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост при възрастни с:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечение на есенциална хипертония

Обикновено ефективната доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти могат да се повлияят дори и от дневна доза от 20 mg. Дозировка от 20 mg телмисартан не е налична при този лекарствен продукт. В случаите, в които не се постига желаното кръвно налягане, дозата на телмисартан може да бъде повишена максимално до 80 mg веднъж дневно. Като алтернатива, телмисартан може да бъде прилаган в комбинация с диуретици от тиазиден тип като хидрохлортиазид, с който допълнително се



понижава кръвното налягане. При решение за повишаване на дозата, трябва да се има предвид, че максималният антихипертензивен ефект се достига в рамките на четири до осем седмици след началото на лечението (вж. точка 5.1).

Сърдечно-съдова профилактика

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

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

Специални популации

Бъбречно увреждане

Наличен е ограничен опит при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция или хемодиализа. При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза от 20 mg (вж. точка 4.4). Дозировка от 20 mg телмисартан не е налична при този лекарствен продукт.

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага промяна в дозировката.

Чернодробно увреждане

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

Старческа възраст

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

Педиатрична популация

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

Наличните в момента данни са описани в точка 5.1 и 5.2, но не могат да се направят препоръки за дозировката.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Второ и трето тримесечие на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Обструктивни заболявания на жлъчните пътища
- Тежко чернодробно увреждане
- Едновременната употреба на Танидон с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бременност

Не трябва да се започва прием на ангиотензин II рецепторни антагонисти 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 не се счита, че е от особена важност да се продължи лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти.



Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробно увреждане

Танидон 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. Танидон трябва да се прилага внимателно при пациенти с леки до умерени нарушения в чернодробната функция.

Реноваскуларна хипертония

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

Бъбречно увреждане и бъбречна трансплантация

Когато се използва Танидон при пациенти с нарушена бъбречна функция, се препоръчва периодично мониториране на калия и серумното ниво на креатинина. Няма достатъчно данни по отношение на приложението на Танидон при пациенти, претърпели наскоро бъбречна трансплантация.

Вътресъдова хиповолемия

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

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон

При пациенти, чийто васкуларен тонус и бъбречна функция зависят основно от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (напр. пациенти с тежка застойна сърдечна недостатъчност или подлежащо бъбречно заболяване, включително и стеноза на бъбречната артерия), лечението с лекарствени продукти, които повлияват тази система, като телмисартан, 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 инхибиция 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 системата ренин-ангиотензин-алдостерон 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 едновременно и с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия и/или при пациенти с придружаващи състояния.

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

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

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

При рискови пациенти се препоръчва внимателно мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана 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 антагонисти са очевидно по-малко ефективни в понижаването на кръвното налягане при хора от черната раса, отколкото при другите раси, вероятно поради по-честото срещане в черната популация на ниско рениново ниво с прояви на хипертония.

Други

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Дигоксин

Когато телмисартан се прилага едновременно с дигоксин, са наблюдавани медианно повишаване на пиковите плазмени нива на дигоксин (49%) и на минималната концентрация (20%). Препоръчва се



лечението, промяна в дозата и спиране на лечението с телмисартан, нивата на дигоксин трябва да се следят за да се намират в терапевтичния диапазон.

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

Едновременното приложение не се препоръчва с

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

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

Литий

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

Едновременното приложение изисква повишено внимание при

Нестероидни противовъзпалителни средства

НСПВС (т.е. ацетилсалицилова киселина в проточовъзпалителни дози, COX-2 инхибитори и неселективни НСПВС) могат да намалят антихипертензивния ефект на ангиотензин II рецепторните антагонисти. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (например дехидратирани пациенти или пациенти в напреднала възраст с нарушена бъбречна функция) едновременното приложение на ангиотензин II рецепторни антагонисти и лекарствени продукти, които инхибират цикло-оксигеназата може да доведе до по-нататъшно влошаване на бъбречната функция, включително е възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. По тази причина, комбинацията трябва да бъде прилагана с повишено внимание, особено при пациенти в напреднала възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и да бъде проследявана бъбречната им функция в началото на комбинираното лечение и периодично след това.

В едно проучване едновременното прилагане 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)

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

Трябва да се вземе под внимание при едновременно приложение



Други антихипертензивни лекарствени продукти

Хипотензивният ефект на телмисартан може да се повиши при едновременното приложение с други антихипертензивни лекарствени продукти.

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

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

Кортикостероиди (системно приложение):

Намаляване на антихипертензивния ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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

Епидемиологичните данни за риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първия триместър на бременността не са убедителни. Все пак, не може да се изключи слабо повишаване на риска. Докато няма контролирани епидемиологични данни за риска при употреба на ангиотензин II рецепторни антагонисти, 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 антагонисти. Ако е диагностицирана бременност, лечението с ангиотензин II рецепторни антагонисти трябва незабавно да бъде преустановено и ако е подходящо да бъде започнато алтернативно лечение.

Установено е, че експозицията на ангиотензин II рецепторни антагонисти през втория и третия триместър 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 антагонисти през втория триместър на бременността и след това. Новородените, чийто майки са приемали ангиотензин II рецепторни антагонисти, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за наличие на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Тъй като няма данни относно употребата на Танидон в периода на кърмене, Танидон 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 Танидон върху фертилитета на мъжки и женски индивиди.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Когато се шофира или работи с машини трябва да се има предвид, че при антихипертензивна терапия като телмисартан, макар и рядко, могат да се проявят замаяване или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко изложение на профила на безопасност

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват анафилактични реакции и ангиоедем, които може да настъпят рядко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), и остра бъбречна недостатъчност.

Честотата на нежеланите реакции, съобщени при употреба на телмисартан е сравнима с плацебо (41,4% спрямо 43,9%) при плацебо-контролирани проучвания при пациенти, лекувани за хипертония. Случаите на проявени нежелани лекарствени реакции не са свързани с дозата и не показват зависимост от пола, възрастта или расата на пациентите.

Профилът на безопасност на телмисартан при пациенти, лекувани за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост, е сходен с този, наблюдаван при пациенти с хипертония.

Представените подолу нежелани лекарствени реакции, отразяват резултатите от контролирани клинични проучвания 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 сърдечно-съдовата заболеваемост за период до шест години.

Кратко изложение на нежеланите реакции в табличен формат

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, като е използвана следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

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

Инфекции и инфестации

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

Редки: Сепсис, включително с фатален изход¹

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: Анемия

Редки: Еозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактична реакция, свръхчувствителност

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Хиперкалиемия

Редки: Хипогликемия (при пациенти с диабет)

Психични нарушения

Нечести: Безсъние, депресия

Редки: Безпокойство



Нарушения на нервната система

Нечести: Синкоп
Редки: Сънливост

Нарушения на очите

Редки: Нарушено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Световъртеж

Сърдечни нарушения

Нечести: Брадикардия
Редки: Тахикардия

Съдови нарушения

Нечести: Хипотония², ортостатична хипотония

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея, кашлица
Много редки: Интерстициална белодробна болест⁴

Стомашно-чревни нарушения

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

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение³

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Пруритус, хиперхидроза, обрив
Редки: Ангиедем (също и с фатален изход), екзема, еритема, уртикария, лекарствен обрив, токсичен кожен обрив

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Болка в гърба (напр. ишиас), мускулни спазми, миалгия
Редки: Артралгия, болка в крайник, болки в сухожилията (тендинитоподобни симптоми)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: Бъбречно увреждане, включително остра бъбречна недостатъчност

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Болка в гръдния кош, астения (слабост)
Редки: Грипоподобно заболяване

Изследвания

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

1,2,3,4: за допълнително описание, моля вижте подточка "Описание на избрани нежелани реакции".

Описание на избрани нежелани реакции

Сепсис

В проучването PRoFESS е наблюдавана повишена честота на сепсис при телмисартан в сравнение с



плацебо. Събитието може да е случайна находка или да е свързано с непознат до момента механизъм (вж. също 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 сърдечно-съдовата заболеваемост, в допълнение към стандартните грижи.

Абнормна чернодробна функция/чернодробно нарушение

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

Интерстициална белодробна болест

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Съществува ограничена информация по отношение на предозирането при хора.

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

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

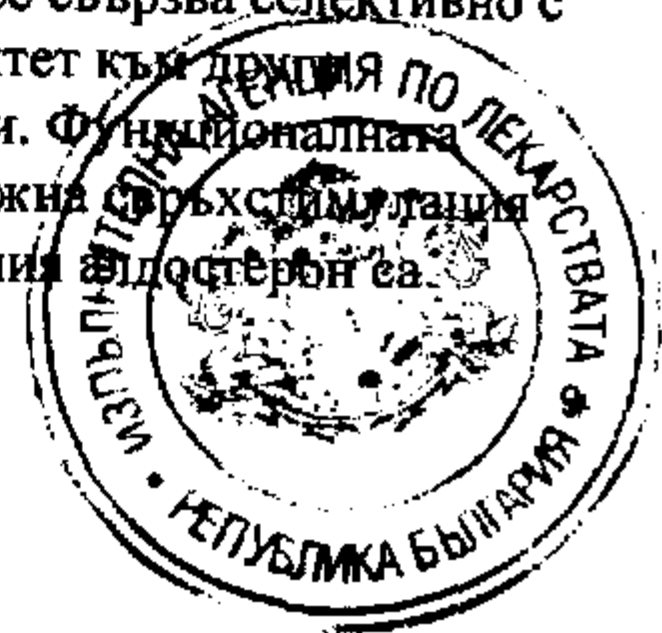
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие:

Телмисартан е перорално ефективен и специфичен ангиотензин II рецепторен антагонист (тип AT₁). Той измества с много висок афинитет ангиотензин II от неговото място на свързване в AT₁ рецепторния подтип, който е отговорен за известните действия на ангиотензин II. Телмисартан няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Телмисартан се свързва селективно с AT₁ рецептора. Свързването е продължително. Телмисартан не показва афинитет към другия по-слабо характеризиран AT-рецептор, включително AT₂ и други по-слабо характеризирани AT-рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефекта на тяхната възможна стимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от телмисартан. Нивата на плазмени алдостерон са



понижени от телмисартан. Телмисартан не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Телмисартан не инхибира ангиотензин конвертиращия ензим (кининаза II), ензимът, който също разгражда брадикинина. Поради това не се очаква да потенцира брадикинин-медираните нежелани лекарствени реакции. При хора дозата от 80 mg телмисартан почти изцяло инхибира предизвиканото от ангиотензин II повишаване на кръвното налягане. Инхибиторният ефект се поддържа над 24 часа, като все още може да бъде установен до 48 часа.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на есенциална хипертония

След прилагане на първата доза телмисартан се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. Максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4 до 8 седмици след началото на лечението и се поддържа чрез продължителна терапия. След приемане на дозата антихипертензивният ефект персистира повече от 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение, както показват амбулаторните измервания на кръвното налягане. Това е потвърдено и от съотношението минимални към максимални концентрации, което е постоянно над 80% след прием на дози от 40 и 80 mg телмисартан при плацебо контролирани клинични проучвания. Налице е очевидна тенденция за връзка между дозата и времето на възстановяването на базалното систолно кръвно налягане (SBP). В това отношение данните за диастолно кръвно налягане (DBP) са непостоянни.

При пациенти с хипертония телмисартан редуцира и систолното и диастолното кръвно налягане без да повлиява пулсовата честота. Наличието на диуретичен и натриуретичен ефект, който да допринесе за хипотензивната активност на лекарствения продукт все още не е доказано. Антихипертензивната ефикасност на телмисартан е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарствени продукти (установена при клинични изпитвания, сравняващи телмисартан с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлортиазид и лизиноприл).

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

Сърдечно-съдова профилактика

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

Пациентите са рандомизирани към една от следните три групи на лечение: телмисартан 80 mg (n=8542), рамиприл 10 mg (n=8576) или комбинацията от телмисартан 80 mg и рамиприл 10 mg (n=8502), с последващо средно време на проследяване 4,5 години.

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

Установено е, че ефективността на телмисартан е сходна с тази на рамиприл при предварително определената вторична крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,99 (97,5% ДИ 0,90 – 1,08; p (не по-голяма ефикасност) = 0,0004)].



първичната крайна точка в референтното проучване (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) (Проучване за оценка на сърдечните резултати при профилактика), което проучва ефекта на рамиприл спрямо плацебо.

Проучването TRANSCEND рандомизира пациенти с непоносимост към ACE инхибитори, със сходни критерии за включване като проучването ONTARGET, на телмисартан 80 mg (n=2 954) или плацебо (n=2 972), като и двата се прилагат в допълнение към стандартните грижи. Средната продължителност на проследяване е 4 години и 8 месеца. Не се открива статистически значима разлика в честотата на първичната съставна крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален мозъчен инсулт или хоспитализация поради застойна сърдечна недостатъчност) [15,7% в групата на телмисартан и 17,0% в групата на плацебо с коефициент на риск 0,92 (95 % ДИ 0,81 – 1,05; p = 0,22)]. Има данни за ползата на телмисартан в сравнение с плацебо при предварително определената вторична съставна крайна точка от сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт на миокарда и нефатален мозъчен инсулт [0,87 (95% ДИ 0,76 – 1,00; p = 0,048)]. Няма данни за полза при сърдечно-съдова смъртност (коефициент на риск 1,03, 95% ДИ 0,85 – 1,24).

Кашлица и ангиоедем се съобщават по-рядко при пациенти, лекувани с телмисартан, отколкото при пациенти, лекувани с рамиприл, докато хипотония се съобщава по-често при телмисартан. Комбинирането на телмисартан с рамиприл не увеличава ползата спрямо рамиприл или телмисартан самостоятелно. Сърдечно-съдовата смъртност и смъртността по всяка причина, като числено изражение, са по-високи при комбинацията. Освен това има значимо по-висока честота на хиперкалиемия, бъбречна недостатъчност, хипотония и синкоп в групата с комбинацията. Поради тази причина, едновременната употреба на телмисартан и рамиприл не се препоръчва при тази популация.

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер. ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. За по-подробна информация вижте по-горе под заглавието "Сърдечно-съдова профилактика".

VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия. Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата



смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация

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

Ефектът за понижаване на артериалното налягане на две дози телмисартан е оценен при 76 хипертоници със значително наднормено тегло на възраст между 6 и <18 години (тегло ≥ 20 kg и ≤ 120 kg, средно тегло 74,6 kg) след прием на телмисартан 1 mg/kg (n=29 лекувани) или 2 mg/kg (n=31 лекувани) в продължение на 4-седмичен период на лечение. При включването наличието на вторична хипертония не е изследвано. При някои участници в проучването дозите са били по-високи от препоръчителните за лечение на хипертония при популацията от възрастни пациенти, достигаща дневна доза, съпоставима с 160 mg, която е изследвана при възрастни пациенти. След корекция на ефектите според възрастовата група средните промени промяна на систолично артериално налягане спрямо изходното ниво са -14,5 (1,7) mmHg в групата с телмисартан 1 mg/kg и -6,0 (2,4) mmHg в групата с плацебо. Коригираните промени в диастоличното артериално налягане спрямо изходното ниво са съответно -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg и 3,5 (2,1) mmHg. Промяната е зависима от дозата. Изглежда, че данните за безопасността при пациентите на възраст между 6 и под 18 години са като цяло сходни с тези при възрастните пациенти. Не е правена оценка на безопасността на дългосрочно лечение с телмисартан при деца и юноши.

Повишението на еозинофилиите, съобщено при пациенти от тази популация, не е наблюдавано при възрастни пациенти. Не е известно клиничното значение и относимост на това повишение.

Въз основа на тези клинични данни не могат да бъдат направени заключения относно ефективността и безопасността на телмисартан при хипертонични пациенти от педиатричната популация.

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, редуцията 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). Три 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 редукция в терапевтичната ефикасност. Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. Стах 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 свързване на основното вещество с глюкуронид. Не е наблюдавана фармакологична активност на конюгатите.

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 клинически значима акумулация на телмисартан, приет в препоръчителните



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 1000 mL/min), сравнен с чернодробния кръвен поток (около 1500 mL/min).

Специални популации

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на две дози телмисартан е оценена като второстепенна цел при хипертонични пациенти ($n=57$) на възраст между 6 и под 18 години, след прием на телмисартан 1 mg/kg и 2 mg/kg в продължение на 4-седмичен период на лечение. Целите, свързани с фармакокинетиката, включват определяне на равновесното състояние на телмисартан при деца и юноши и проучване на разликите, свързани с възрастта. Въпреки че проучването е прекалено малко, за да може да се направи значима оценка на фармакокинетиката при деца на възраст под 12 години, като цяло резултатите съответстват на установеното при възрастни пациенти и потвърждават нелинейността на телмисартан, особено C_{max} .

Пол

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 напреднала възраст и тези, помлади от 65 години.

Бъбречни увреждания

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

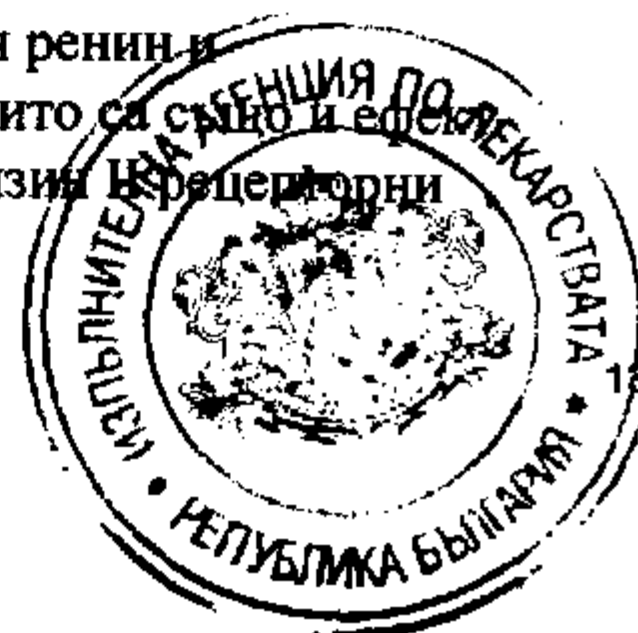
Чернодробни увреждания

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

При предклинични проучвания за безопасност, дози, сравними с тези в клиничния терапевтичен диапазон, са предизвикали намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит), промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на 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 мукоза (ерозия, язви или възпаление). Тези фармакологично медираните нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните проучвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II рецептора, са предотвратени чрез перорално добавяне на физиологичен разтвор.

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



Няма категорични доказателства за тератогенен ефект, макар че при токсични дозови нива на телмисартан е наблюдаван ефект върху постнаталното развитие на поколенията, напр. по-ниско родилно тегло и забавено отваряне на очите.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроксид
Повидон (К-25)
Меглумин
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Железен оксид, жълт (Е172)
Магнезиев стеарат

Филмовото покритие съдържа:

Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Макрогол-400
Талк
Железен оксид, жълт (Е172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/алуминий блистери – Студено формовано алуминиево фолио и твърдо темперирано алуминиево фолио.

Опаковки: Блистер с 28, 30 или 90 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.



1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Танидон 40mg филмирани таблетки: 20110394
Танидон 80mg филмирани таблетки: 20110395

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

Дата на първо разрешаване: 28 юни 2011
Дата на последно подновяване: 20 юни 2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21/08/2020

