

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТЕЛМИСТА® таблетки 40 мг и 80 мг
Телмисартан/Telmisartan



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит 40 мг или 80 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества с известным действием:

Одна таблетка содержит:	40 мг	80 мг
Сорбитол (Е420)	149,8 мг	299,7 мг
Лактоза	57 мг	114 мг

Вспомогательные вещества перечислены в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки 40 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета.

Таблетки 80 мг: двояковыпуклые, капсуловидной формы таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Артериальная гипертензия

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии у взрослых.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Снижение частоты осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых:

- с атеротромботическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий);

- сахарным диабетом 2 типа с подтвержденным поражением целевых органов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии

Рекомендуемая суточная доза – 40 мг/сутки. У некоторых пациентов эффективным может быть прием 20 мг телмисартана/сутки. При недостаточной эффективности дозу препарата можно повысить до максимальной — 80 мг/сутки.

В качестве альтернативы телмисартан можно применять в комбинации с тиазидными диуретиками (например, гидрохлортиазидом), что обеспечит более выраженный гипотензивный эффект по сравнению с монотерапией.

При повышении дозы следует учитывать, что максимальный антигипертензивный эффект препарата развивается через 4 – 8 недель после начала лечения (см. раздел 5.1).

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендуемая доза – 80 мг/сутки.

Эффективность телмисартана в дозах менее 80 мг при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не установлена. В начале терапии рекомендуется осуществлять мониторинг артериального давления и, при необходимости, корректировать прием препаратов, снижающих артериальное давление.

Особые категории пациентовНарушение функции почек

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется. Опыт применения телмисартана пациентами с тяжелыми нарушениями или находящимися на гемодиализе ограничен. Для данной категории пациентов рекомендована начальная стартовая доза препарата – 20 мг (см. раздел 4.4).

Нарушение функции печени

Препарат противопоказан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3). У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени суточная доза не должна превышать 40 мг/сутки (см. раздел 4.4).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Телмисартан не рекомендован детям младше 18 лет в связи с недостаточным количеством данных по безопасности применения у данной категории пациентов. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделах 5.1 и 5.2, но рекомендации по режиму дозирования не могут быть сделаны.

Способ применения

Таблетки принимают внутрь, один раз в день, запивая жидкостью, независимо от приема пищи.

Меры предосторожности перед началом приема лекарственного средства

Таблетки гигроскопичны, поэтому их следует хранить в блистере и доставать из упаковки непосредственно перед приемом.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам препарата, перечисленным в разделе 6.1.;
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4. и 4.6);
- Обструкция желчевыводящих путей;
- Тяжелые нарушения функции печени;
- Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано пациентам с сахарным диабетом или почечной недостаточностью ($СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м²) (см. разделы 4.5. и 5.1)

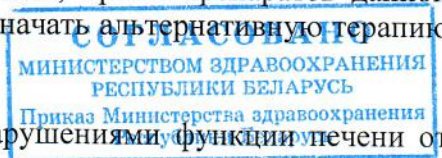
4.4 Особые указания и меры предосторожности при примененииБеременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина II не следует использовать во время беременности. Если продолжение терапии антагонистом рецептора ангиотензина II не считается необходимым, пациенты, планирующие беременность, должны быть переведены на альтернативные антигипертензивные методы лечения, которые имеют установленный профиль безопасности для использования во время беременности. Когда диагностируется беременность, прием препаратов данной группы следует немедленно прекратить, и, при необходимости, начать альтернативную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Нарушения функции печени

Препарат следует принимать с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени от легкой до умеренной степени тяжести.

Препарат не следует назначать пациентам с холестазом, обструкцией желчевыводящих путей или тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.3), поскольку телмисартан выводится преимущественно с желчью. У таких пациентов можно ожидать снижение печеночного клиренса телмисартана.

Реноваскулярная гипертензия

8716 - 2018

Существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, получающих лечение препаратами, которые оказывают действие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

Нарушение функции почек и состояния после трансплантации почки

При назначении препарата пациентам с нарушениями функции почек рекомендован периодический контроль содержания калия и креатинина в плазме крови. Опыт применения Телмисты® у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Гиповолемия

Симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата, может наблюдаться у пациентов со сниженными (например, вследствие интенсивной терапии диуретиками, диеты с пониженным содержанием соли, диареи или рвоты) ОЦК и/или концентрацией натрия. Перед приемом препарата должна быть проведена коррекция данных состояний.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Имеются данные о том, что одновременное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискирена увеличивает риск гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного применения ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если терапия двойной блокадой РААС считается абсолютно необходимой, она должна проводиться только под специальным наблюдением и при частом тщательном мониторинге функции почек, электролитов и артериального давления.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны использоваться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Прочие состояния, связанные со стимуляцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

У пациентов с зависимостью сосудистого тонуса и функции почек преимущественно от активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или сопутствующим заболеванием почек, включая стеноз почечных артерий), лечение препаратами, влияющими на данную систему, может быть ассоциировано с острой артериальной гипотензией, гиперазотемией, олигурией или, в редких случаях, острой почечной недостаточностью (см. раздел 4.8.).

Первичный гиперальдостеронизм

Применение гипотензивных препаратов, ингибирующих ренин-ангиотензиновую систему, как правило, не эффективно у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Назначение телмисартана данной категории пациентов не рекомендовано.

Стеноз аортального и митрального клапанов, обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия

Препарат следует с осторожностью назначать пациентам со стенозом аортального или митрального клапанов, или с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

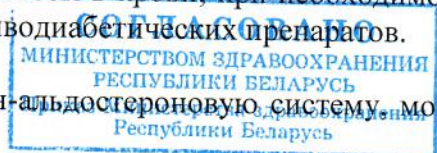
Пациенты с сахарным диабетом, принимающие инсулин или антидиабетические препараты

При приеме телмисартана у данных пациентов может возникнуть гипогликемия. Поэтому у таких пациентов следует рассмотреть вопрос о контроле уровня глюкозы в крови; при необходимости может потребоваться корректировка дозы инсулина или противодиабетических препаратов.

Гиперкалиемия

Применение препаратов, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может приводить к гиперкалиемии.

У некоторых категорий пациентов (пожилые, пациенты с почечной недостаточностью или страдающие сахарным диабетом, лица, одновременно получающие лечение другими препаратами, способными повышать уровень калия, и/или пациенты с интеркуррентными заболеваниями) гиперкалиемия может иметь летальный исход.



Перед тем, как рассматривать вопрос о совместном применении лекарственных средств, действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, необходимо оценить соотношение польза-риск.

Основные факторы риска развития гиперкалиемии, которые следует учитывать:

- Сахарный диабет, нарушение функции почек, возраст >70 лет.
- Комбинированный прием с одним или несколькими лекарственными средствами, действующими на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, и/или препаратами калия. К препаратам, которые могут спровоцировать гиперкалиемию, относятся: калийсодержащие заменители солей, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, иммуносупрессивные препараты (циклоsporин или такролимус) и триметоприм.
- Интеркуррентные заболевания, в частности, дегидратация, острая декомпенсация сердечной недостаточности, метаболический ацидоз, ухудшение почечной функции или состояния почек (например, инфекционные заболевания), лизис клеток (например, острая ишемия конечностей, рабдомиолиз, продолжительная травма).

У пациентов группы риска рекомендован тщательный контроль содержания калия в плазме крови (см. раздел 4.5).

Сорбитол

Телмиста® содержит сорбитол (Е420). Следует учитывать аддитивный эффект одновременно принимаемых продуктов, содержащих сорбитол (или фруктозу), и диетическое потребление сорбитола (или фруктозы).

Содержание сорбитола в лекарственных препаратах для перорального применения может влиять на биодоступность других принимаемых одновременно лекарственных препаратов для перорального применения. Пациентам с редким наследственным нарушением, связанным с непереносимостью фруктозы, не следует принимать данный препарат.

Лактоза

Телмиста® содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или нарушение всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать препарат.

Этнические особенности

Так же, как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, телмисартан и другие антагонисты рецепторов ангиотензина II оказывают менее выраженный гипотензивный эффект у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас, возможно, из-за более высокой распространенности состояний с низким содержанием ренина у данной категории пациентов, страдающих гипертензией.

Прочее

Как и в случае с другими гипотензивными препаратами, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемической болезнью сердца может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульту.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Дигоксин

При приеме телмисартана совместно с дигоксином наблюдалось среднее увеличение пика концентрации дигоксина в плазме (49%) и остаточной концентрации (20%). В начале терапии, при коррекции дозирования или отмене телмисартана необходимо контролировать уровень дигоксина, чтобы поддерживать уровни в терапевтическом диапазоне.

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Как и другие лекарственные средства, действующие на систему ренин-ангиотензин-альдостерон, телмисартан может спровоцировать гиперкалиемию (см. раздел 4.4). Риск может увеличиться в случае комбинированного приема с другими лекарственными средствами, которые могут спрово-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министрства Здравоохранения
Республики Беларусь

воцировать гиперкалиемию (калийсодержащие заменители соли, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, иммунодепрессанты (циклоsporин или такролимус) и триметоприм).

Возникновение гиперкалиемии зависит от факторов риска. Риск увеличивается в случае вышеуказанных комбинаций лечения. Риск особенно высок в сочетании с калийсберегающими диуретиками и в сочетании с заменителями соли, содержащими калий. Например, комбинация с ингибиторами АПФ или НПВП представляет меньший риск при условии строгого соблюдения мер предосторожности.

Совместное применение не рекомендовано

Калийсберегающие диуретики или добавки, содержащие калий

Антагонисты рецепторов ангиотензина II, в том числе телмисартан, смягчают индуцированную диуретиками потерю калия. Калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид, калиевые добавки или заменители солей, содержащие калий, могут приводить к значительному увеличению уровня калия в плазме. Если совместное применение показано в связи с доказанной гипокалиемией, то их следует применять с осторожностью при частом контроле уровня калия.

Литий

Получены сообщения об обратимом увеличении концентрации лития в плазме крови и повышении токсичности при одновременном применении лития и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, а также антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая телмисартан. При необходимости совместного применения рекомендован контроль концентрации лития в плазме крови.

Одновременный приём, требующий особой осторожности

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Одновременное применение с нестероидными противовоспалительными препаратами (ацетилсалициловая кислота в дозах, оказывающих противовоспалительное действие, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) может стать причиной снижения гипотензивного эффекта антагонистов рецепторов ангиотензина II. У пациентов с нарушениями функции почек (например, пациенты с обезвоживанием или пожилые пациенты с нарушенной функцией почек) сопутствующее применение указанных препаратов может привести к ухудшению данной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, которая, как правило, обратима. Такую комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно лицам пожилого возраста. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости, также рекомендовано осуществлять контроль функции почек до и после начала лечения.

В одном исследовании совместное применение телмисартана и рамиприла привело к увеличению AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого наблюдения неизвестна.

Тиазидные и петлевые диуретики

Предшествующая терапия высокими дозами диуретиков, таких как фуросемид и гидрохлортиазид, может привести к снижению ОЦК и риску развития артериальной гипотензии в начале терапии телмисартаном.

Следует учитывать при одновременном приёме

Другие гипотензивные препараты

Гипотензивный эффект телмисартана может быть усилен посредством сопутствующего применения других гипотензивных лекарственных средств.

Результаты клинических испытаний показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы посредством комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена ассоциируется с более высокой частотой развития побочных эффектов, таких как гипотония, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), в сравнении с монотерапией (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения

Основываясь на фармакологических свойствах, можно ожидать, что такие препараты, как баклофен и амифостин, могут усиливать действие гипотензивных средств, в том числе, телмисартана. Кроме того, ортостатическую гипотензию могут усугубить алкоголь, барбитураты, наркотические средства и антидепрессанты.

Кортикостероиды (системное применение)

Снижение гипотензивного эффекта.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение АРА-II не рекомендуется в течение первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение АРА-II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Данные по применению препарата беременными женщинами отсутствуют. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Эпидемиологические данные о риске проявления тератогенности при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не позволяют сделать окончательное заключение, однако некоторое повышение риска не может быть исключено. Контролируемые эпидемиологические данные, связанные с применением антагонистов рецепторов ангиотензина II отсутствуют, однако для данного класса препаратов может существовать аналогичный риск.

Кроме тех случаев, когда невозможно произвести замену антагонистов рецепторов ангиотензина II на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на терапию лекарственными средствами, у которых профиль безопасности для беременных женщин является хорошо изученным. При наступлении беременности прием антагонистов рецепторов ангиотензина II должен быть прекращен незамедлительно, и, при необходимости, назначена иная терапия.

При применении антагонистов рецепторов ангиотензина II во втором и третьем триместрах беременности установлено проявление фетотоксического действия (нарушение функции почек, олигогидроамниоз, задержка окостенения костей черепа) и неонатальной токсичности (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3). В случае если прием антагонистов рецепторов ангиотензина II осуществлялся со второго триместра беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и костей черепа. Новорожденные, матери которых принимали указанные препараты, должны находиться под пристальным наблюдением для предотвращения возможного развития гипотензии (см. разделы 4.3. и 4.4.).

Грудное вскармливание

Данные о применении препарата в период лактации отсутствуют. Препарат не рекомендован данной категории пациентов. В период кормления грудью предпочтительно назначить альтернативное лечение с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных или недоношенных детей.

Фертильность

В доклинических исследованиях какое-либо воздействие препарата на мужскую или женскую фертильность не наблюдалось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При управлении транспортными средствами или работе с техническими устройствами необходимо учитывать возможность развития головокружения или сонливости, характерных для препаратов, применяющихся для лечения артериальной гипертензии, таких как Телмиста®.

4.8 Нежелательные реакции

А. Суммарный профиль безопасности

В редких случаях ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$) возможны серьезные побочные эффекты, включая анафилактические реакции, ангионевротический отек и острую почечную недостаточность.

8716 - 2018

Общая частота нежелательных реакций при приеме телмисартана, установленная в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, обычно сопоставима с таковой для плацебо (41,4 % vs 43,9 %). Частота указанных проявлений не зависит от дозы препарата и пола, возраста или расы пациентов. Профиль безопасности телмисартана при назначении для профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности сопоставим с таковым при лечении артериальной гипертензии.

Нижеприведенные побочные реакции были получены в контролируемых клинических исследованиях по лечению пациентов с артериальной гипертензией, а также из данных постмаркетинговых отчетов. В этот перечень также вошли серьезные побочные реакции и побочные реакции, которые привели к прекращению лечения, выявленные в 3 клинических долгосрочных исследованиях, включавших 21642 пациентов, получавших телмисартан для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смертности на протяжении 6 лет.

В. Перечень побочных реакций

Классификация частоты развития побочных эффектов: очень частые ($\geq 1/10$); частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечастые ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редкие ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редкие ($< 1/10000$).

Частота побочных эффектов перечислена для отдельных систем органов в порядке уменьшения тяжести.

Инфекции и инвазии

Нечастые: инфекции мочевых путей, включая цистит, инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит и синусит

Редкие: сепсис (включая фатальный исход)¹

Со стороны крови и лимфатической системы

Нечастые: анемия

Редкие: эозинофилия, тромбоцитопения

Со стороны иммунной системы

Редкие: анафилактические реакции, реакции гиперчувствительности

Нарушения метаболизма и питания

Нечастые: гиперкалиемия

Редкие: гипогликемия (у пациентов с диабетом)

Психические нарушения

Нечастые: бессонница, депрессия

Редкие: беспокойство

Со стороны нервной системы

Нечастые: Обморок

Редкие: сонливость

Со стороны органа зрения

Редкие: нарушения зрения

Со стороны органа слуха и лабиринта

Нечастые: вертиго

Нарушения со стороны сердца

Нечастые: брадикардия

Редкие: тахикардия

Нарушения со стороны сосудов

Нечастые: гипотензия², ортостатическая гипотензия

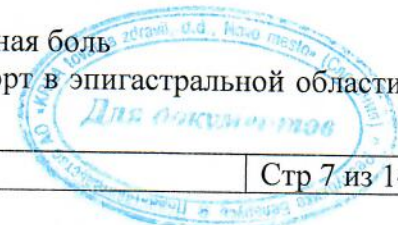
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечастые: диспноэ, кашель

Очень редкие: интерстициальная болезнь легких⁴

Со стороны ЖКТ

Нечастые: диарея, рвота, диспепсия, метеоризм, абдоминальная боль
Редкие: сухость слизистой оболочки полости рта, дискомфорт в эпигастриальной области, дисгевзия



Со стороны гепатобилиарной системы

Редкие: нарушение функции печени³

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечастые: кожный зуд, гипергидроз, сыпь

Редкие: ангионевротический отек (в т.ч. с фатальным исходом), экзема, эритема, крапивница, медикаментозный дерматит, токсический дерматит

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани

Нечастые: боль в спине (например, ишиас), судороги мышц, миалгия

Редкие: артралгия, боль в конечностях, боль в области сухожилий (симптомы, подобные тендиниту)

Со стороны мочевыделительной системы

Нечастые: нарушение функции почек (в т.ч., острая почечная недостаточность)

Общие нарушения и нарушения в месте введения

Нечастые: боль в груди, астения (слабость)

Редкие: гриппоподобный синдром

Лабораторные показатели

Нечастые: повышение креатинина в крови

Редкие: снижение гемоглобина, повышение уровня мочевой кислоты в крови, повышение активности ферментов печени, увеличение уровня креатинфосфокиназы в крови

1,2,3,4 Для описания см. подраздел «Описание отдельных побочных реакций»

Описание отдельных побочных реакций

Сепсис

В исследовании PROfESS с телмисартаном наблюдалось увеличение частоты сепсиса по сравнению с плацебо. Данное событие может быть случайным обнаружением или связано с неизвестным в настоящее время механизмом (см. также раздел 5.1).

Гипотензия

Данная побочная реакция была определена как частая у пациентов с контролируемым артериальным давлением, которые принимали телмисартан в дополнение к стандартному лечению для снижения сердечно-сосудистых осложнений.

Нарушение функции печени

Большинство случаев нарушения функции печени из пострегистрационного опыта выявлено у пациентов из Японии. Японцы чаще испытывали эту побочную реакцию.

Интерстициальная болезнь легких

Случаи интерстициального заболевания легких были зарегистрированы в пострегистрационном опыте применения во временной связи с приемом телмисартана. Однако причинно-следственная связь не установлена.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Просим медицинских работников сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

СООБЩЕНИЕ
О ПОДОЗРЕВАЕМЫХ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.9 Передозировка

Существует ограниченная информация о передозировке у людей.

Симптомы

Наиболее значительными проявлениями передозировки телмисартана являются артериальная гипотензия и тахикардия; также возможны брадикардия, головокружение, повышение уровня креатинина в плазме и острая почечная недостаточность.

Лечение

Гемодиализ неэффективен.

Лечение симптоматическое и поддерживающее, характер которого зависит от времени, прошедшего с момента приема лекарственного средства, и от степени тяжести симптомов. Предлагаемые меры включают вызов рвоты и / или промывание желудка, прием активированного угля.

Пациент должен находиться под наблюдением, необходим частый контроль электролитов и креатинина в плазме. При возникновении артериальной гипотензии пациента следует поместить в положение «лежа на спине», а также незамедлительно с помощью известных методов провести профилактические мероприятия, направленные на восстановление водно-электролитного баланса.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антагонисты ангиотензина II. Код АТХ: C09CA07.

Механизм действия

Телмисартан – пероральный специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁). Телмисартан вытесняет ангиотензин II с участка связывания рецептора AT₁, ответственного за известные механизмы действия ангиотензина, и проявляет очень высокую аффинность к данному участку. Телмисартан не демонстрирует частичного агонизма в отношении рецептора AT₁. Телмисартан избирательно и длительно связывается с рецептором AT₁. Телмисартан не демонстрирует сродства к другим рецепторам, в том числе к AT₂ и другим хуже охарактеризованным AT-рецепторам. Функциональная роль этих рецепторов не известна, как и их возможная гиперстимуляция со стороны ангиотензина II, уровни которого повышает телмисартан. Телмисартан снижает уровни альдостерона в плазме. Телмисартан не ингибирует активность ренина в плазме человека и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II), также расщепляющий брадикинин. Поэтому не ожидается, что препарат может усилить побочные эффекты, связанные с брадикинином. У человека доза телмисартана 80 мг полностью подавляет повышение артериального давления, вызываемое ангиотензином II. Ингибирующее действие препарата сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов.

Клиническая эффективность и безопасность

Эссенциальная артериальная гипертензия

После приема первой дозы телмисартана антигипертензивный эффект развивается в течение 3 часов. Максимальное снижение артериального давления (АД) обычно достигается через 4 - 8 недель после начала лечения и сохраняется при длительной терапии. При амбулаторном мониторинге установлено, что антигипертензивный эффект стабильно сохраняется в течение 24 часов после приема препарата, включая последние 4 часа перед следующим приемом. Это подтверждено отношением максимального и минимального уровней препарата, которое превышало 80% после приема 40 мг и 80 мг телмисартана в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Была определена явная тенденция к зависимости времени возвращения систолического артериального давления (САД) к исходному уровню от принятой дозы. Данные в отношении диастолического давления (ДАД) не показывали очевидной зависимости.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает как систолическое, так и диастолическое АД без влияния на частоту пульса. Вклад диуретического и натрийуретического эффекта в гипотензивную активность препарата не совсем определен. Антигипертензивная активность препарата сопоставима с другими классами антигипертензивных средств (продемонстрировано в клинических исследованиях, сравнивавших телмисартан с амлодипином, атенололом, эналаприлом, гидрохлортиазидом и лизиноприлом).

В случае резкой отмены препарата АД постепенно, в течение нескольких дней, возвращается к исходному уровню без развития синдрома «отмены».

8716 - 2018

В клинических исследованиях при прямом сравнении было установлено, что телмисартан значительно реже, чем ингибиторы АПФ, вызывает развитие сухого кашля.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

В исследовании ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивали эффекты телмисартана, рамиприла и комбинации телмисартана и рамиприла на сердечно-сосудистые исходы у 25620 пациентов в возрасте 55 лет и старше. Пациенты были в группе риска развития сердечно-сосудистых событий с ишемической болезнью сердца, инсультом, ТИА (транзиторной ишемической атакой), заболеванием периферических артерий или сахарным диабетом 2 типа, сопровождающийся признаками повреждения органов-мишеней (например, ретинопатия, гипертрофия левого желудочка, макро- или микроальбуминурия) в анамнезе.

Пациенты были рандомизированы в одну из трех следующих групп лечения: телмисартан 80 мг ($n = 8542$), рамиприл 10 мг ($n = 8576$) или комбинация телмисартана 80 мг с рамиприлом 10 мг ($n = 8502$). Среднее время наблюдения 4,5 года.

Телмисартан продемонстрировал эффект, аналогичный с рамиприлом, в снижении первичного основного ожидаемого результата: сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта или госпитализации по поводу застойной сердечной недостаточности. Частота основного ожидаемого результата была сходной в группе телмисартана (16,7%) и рамиприла (16,5%). Соотношение рисков для телмисартана и рамиприла составляло 1,01 (97,5% ДИ 0,93 - 1,10, p (анализ не худшей эффективности) = 0,0019 при предельном соотношении рисков 1,13). Смертность от всех причин составила 11,6% и 11,8% среди пациентов, получавших телмисартан и рамиприл, соответственно.

Было обнаружено, что телмисартан также эффективен в сравнении с рамиприлом в отношении вторичного ожидаемого результата сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта [0,99 (97,5% ДИ 0,90–1,08), p (анализ не худшей эффективности) = 0,0004]. Этот вторичный ожидаемый результат совпадал с первичным ожидаемым результатом в контрольном исследовании HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), в котором изучалось эффект рамиприла по сравнению с плацебо.

В исследовании TRANSEND рандомизировали пациентов с непереносимостью ингибиторов АПФ с критериями включения, в остальном сходными с ONTARGET. В дополнение к стандартному лечению пациенты принимали телмисартан 80 мг ($n = 2954$) или плацебо ($n = 2972$). Средняя продолжительность наблюдения составила 4 года и 8 месяцев. Статистически значимых различий в частоте первичного основного ожидаемого эффекта (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности) обнаружено не было [15,7% в группе телмисартана и 17,0% в группе плацебо с отношением рисков 0,92 (95% ДИ от 0,81 до 1,05, $p = 0,22$)]. Существовали доказательства преимущества телмисартана по сравнению с плацебо в отношении вторичного составного ожидаемого результата (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта) [0,87 (95% ДИ 0,76–1,00, $p = 0,048$)]. Не было никаких доказательств в пользу снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (коэффициент риска 1,03, 95% ДИ 0,85 - 1,24).

Кашель и ангионевротический отек реже регистрировались у пациентов, получавших телмисартан, чем у пациентов, получавших рамиприл, тогда как гипотензия чаще наблюдалась в группе телмисартана.

Комбинирование телмисартана с рамиприлом не дает дополнительных преимуществ по сравнению с рамиприлом или телмисартаном в отдельности. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от всех причин были выше при комбинированном лечении. Кроме того, была значительно более высокая частота гиперкалиемии, почечной недостаточности, гипотонии и обморока в комбинированной группе. Поэтому использование комбинации телмисартана и рамиприла не рекомендуется для этой группы пациентов.

В исследовании «Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes» (PRoFESS) у пациентов в возрасте 50 лет и старше, которые недавно перенесли инсульт, было отмечено увеличе-

8716 - 2018

ние частоты сепсиса в группе телмисартана по сравнению с плацебо, 0,70% против 0,49% [ОР 1,43 (95% доверительный интервал 1,00 - 2,06)]; частота случаев сепсиса с фатальным исходом была выше у пациентов, принимавших телмисартан (0,33%), по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (0,16%) [ОР 2,07 (95% доверительный интервал 1,14-3,76)]. Наблюдаемое увеличение частоты возникновения сепсиса, связанного с использованием телмисартана, может быть либо случайным обнаружением, либо связано с не известным в настоящее время механизмом.

В двух крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (ONTARGET (Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) были изучены особенности применения ингибиторов АПФ (иАПФ) в комбинации с блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА II).

Исследование ONTARGET было проведено с участием пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, или заболеваниями сосудов головного мозга, или сахарным диабетом 2 типа, сопровождавшимся признаками повреждения органов - мишеней.

Исследование VA NEPHRON-D было проведено с участием пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

По сравнению с монотерапией эти исследования не показали значимого положительного влияния на функцию почек и / или исход сердечно-сосудистых заболеваний и смертность, в то время как наблюдался повышенный риск гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и / или гипотонии. Учитывая аналогичные фармакодинамические свойства, эти результаты могут быть распространены и на другие иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Следовательно, иАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не должны назначаться одновременно пациентам с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) было проведено с целью выявления преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии иАПФ или к блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, хронической почечной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Исследование было прекращено досрочно из-за повышенного риска неблагоприятных исходов. Инсульт и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний наблюдались чаще в группе пациентов, принимавших алискирен, чем в группе плацебо. Также в группе, принимавшей алискирен, чаще наблюдались нежелательные побочные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность телмисартана у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Эффект снижения артериального давления при приеме двух доз телмисартана был оценен у 76 пациентов с гипертонической болезнью, в основном с избыточной массой тела в возрасте от 6 до 18 лет (масса тела ≥ 20 кг и ≤ 120 кг, в среднем 74,6 кг) после приема телмисартана 1 мг / кг ($n = 29$) или 2 мг / кг ($n = 31$) в течение четырехнедельного периода лечения. Согласно критериям включения, наличие вторичной гипертонии не исследовалось. У некоторых из исследованных пациентов использованные дозы были выше, чем рекомендуемые при лечении гипертонии у взрослого населения, достигая суточной дозы, сопоставимой с 160 мг, как было оценено для взрослых. После поправки на эффекты возрастной группы среднее изменение САД по сравнению с исходным уровнем (основная цель) составило -14,5 (1,7) мм рт.ст. в группе телмисартана 2 мг / кг, -9,7 (1,7) мм рт.ст. в группе телмисартана 1 мг / кг и -6,0 (2,4) в группе плацебо. Скорректированные изменения ДАД от базового уровня составили -8,4 (1,5) мм рт.ст., -4,5 (1,6) мм рт.ст. и -3,5 (2,1) мм рт.ст. соответственно. Изменение было дозозависимым. Данные по безопасности из этого исследования у пациентов в возрасте от 6 до <18 лет оказались в целом похожими на те, которые наблюдаются у взрослых. Безопасность долгосрочного лечения телмисартаном у детей и подростков не оценивалась.

Увеличение эозинофилов, наблюдаемое в данной популяции пациентов, не было зарегистрировано у взрослых. Его клиническое значение и актуальность неизвестны. Эти клинические данные не позволяют сделать выводы об эффективности и безопасности телмисартана у детей с артериальной гипертензией.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

При приеме внутрь телмисартан быстро всасывается, хотя степень всасывания варьируется. Средняя биодоступность - около 50 %. При приеме одновременно с пищей снижение площади под кривой «концентрация в плазме крови / время» ($AUC_{0-\infty}$) варьирует от 6 % (доза 40 мг) до 19 % (доза 160 мг). Спустя 3 ч после приема препарата концентрации в плазме крови одинаковы, независимо от того, принимали ли препарат натощак или с пищей.

Линейность/нелинейность

Ожидается, что небольшое снижение AUC не приведет к снижению терапевтической эффективности. Не существует линейной зависимости между дозами и уровнями в плазме. C_{max} и в меньшей степени AUC увеличиваются непропорционально при дозах выше 40 мг.

Распределение

Телмисартан в значительной степени связывается с белками плазмы (> 99,5 %), в основном с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином. Объем распределения в равновесном состоянии (V_{dss}) составляет около 500 л.

Биотрансформация

Телмисартан метаболизируется путем конъюгации с глюкуронидом. Метаболиты фармакологически неактивны.

Выведение

Для телмисартана характерен биекспоненциальный фармакокинетический профиль с периодом полувыведения в терминальной фазе более 20 ч. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и, в меньшей степени, площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) непропорционально возрастает с повышением дозы. Нет доказательств клинически значимой кумуляции телмисартана при приеме в рекомендуемой дозе. Концентрации в плазме были выше у женщин, чем у мужчин, без соответствующего влияния на эффективность.

После применения перорально (и внутривенно) телмисартан почти полностью выводится с калом, как правило, в неизмененном виде. Экскреция с мочой составляет < 1 % от дозы. Общий плазменный клиренс (Cl_{tot}) высокий (около 1,000 мл/мин) по сравнению с «печеночным кровотоком» (около 1,500 мл/мин).

Особые категории пациентов

Педиатрическая популяция

Фармакокинетика двух доз телмисартана была оценена как вторичная цель у пациентов с гипертонической болезнью ($n = 57$) в возрасте от 6 до <18 лет после приема телмисартана 1 мг/кг или 2 мг/кг в течение четырехнедельного периода лечения. Фармакокинетические цели включали определение равновесного состояния телмисартана у детей и подростков, а также исследование возрастных различий. Хотя исследование было слишком маленьким для полноценной оценки фармакокинетики у детей в возрасте до 12 лет, результаты в целом согласуются с данными, полученными у взрослых, и подтверждают нелинейность телмисартана, особенно для C_{max} .

Гендерные эффекты

Отмечены различия концентрации в плазме крови у мужчин и женщин. У женщин C_{max} и AUC в плазме крови в 2 - 3 раза выше, чем у мужчин (без соответствующего влияния на эффективность препарата).

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика телмисартана у людей пожилого возраста не отличается от таковой у более молодых пациентов.

Нарушения функции почек

25.02.2021

Стр 12 из 14

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью наблюдалось двукратное увеличение концентрации в плазме крови. Тем не менее, снижение данного показателя было установлено у пациентов, находящихся на диализе.

Телмисартан в значительной степени связывается с белками плазмы у пациентов с почечной недостаточностью и не может быть удален с помощью диализа. Период полувыведения у данной категории пациентов не изменен.

Нарушения функции печени

У пациентов с нарушением функции печени биодоступность повышается до 100 %; период полувыведения остается без изменений.

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических исследованиях безопасности дозы, вызывающие воздействие, сопоставимое с таковым в клиническом терапевтическом применении, вызывали снижение уровня параметров эритроцитов (эритроциты, гемоглобин, гематокрит), изменения в почечной гемодинамике (повышение остаточного азота и креатинина), а также повышение уровня калия в сыворотке крови. У собак наблюдалось расширение почечных канальцев и атрофия. Повреждение слизистой желудка (эрозия, язва или воспаление) также отмечалось у крыс и собак. Эти фармакологически опосредованные нежелательные эффекты, известные из доклинических исследований как с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, так и с антагонистами рецептора ангиотензина II, были предотвращены пероральным введением физиологического раствора.

У обоих видов наблюдалась повышенная активность ренина в плазме и гипертрофия / гиперплазия юкстагломерулярных клеток почек. Эти изменения, общие для класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и других антагонистов рецептора ангиотензина II, по-видимому, не имеют клинического значения.

Никаких явных доказательств тератогенного эффекта не наблюдалось, однако при воздействии токсических доз телмисартана наблюдалось влияние на постнатальное развитие потомства (снижение массы тела и задержка открытия глаз).

Не было выявлено наличия мутагенности и соответствующей кластогенной активности в исследованиях in vitro, а также канцерогенности у крыс и мышей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные ингредиенты: меглюмин, натрия гидроксид, повидон К30, лактоза моногидрат, сорбитол (Е 420), магния стеарат.

6.2 Несовместимость

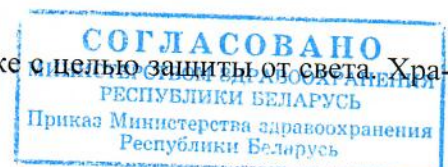
Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке с целью защиты от света. Хранить в недоступном для детей месте.



6.5 Характер и содержание первичной упаковки

7 таблеток в блистере (ОПА/А/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 2, 4 или 8 блистеров в картонной коробке с листком-вкладышем.

10 таблеток в блистере (ОПА/А/ПВХ пленка и алюминиевая фольга). 3 или 6 блистеров в картонной коробке с листком-вкладышем.

25.02.2021

Стр 13 из 14



8716 - 2018

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту врача

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

КРКА д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения

Представитель держателя регистрационного удостоверения в Республике Беларусь
Представительство Акционерного Общества «KRKA, TOVARNA ZDRAVIL, D. D., NOVO MESTO» (Республика Словения) в Республике Беларусь: ул. Филимонова 25Г, офис 315, 220114, г. Минск, Республика Беларусь, Тел/факс: +375 740 740 9230, E-mail: info.by@krka.biz.

