

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Телмисартан-НАН, 40 мг, таблетки

Телмисартан-НАН, 80 мг, таблетки

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: телмисартан

Телмисартан-НАН, 40 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 40 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидроксид (см. раздел 4.4).

Телмисартан-НАН, 80 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 80 мг телмисартана.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия гидроксид (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые с риской на одной стороне, допускается мраморность.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Артериальная гипертензия

Лечение эссенциальной гипертензии у взрослых.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых с:

- клинически выраженными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, вызванными атеротромбозом (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий в анамнезе) или
- сахарным диабетом 2 типа с документированным поражением органов-мишеней.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение артериальной гипертензии

Обычная эффективная доза составляет 40 мг один раз в сутки. У некоторых пациентов положительный эффект может наблюдаться и при суточной дозе 20 мг. Таблетку можно разделить на две равные дозы. Если целевое значение артериального давления достигнуто не было, доза телмисартана может быть увеличена до максимальной – 80 мг один раз в сутки. При рассмотрении необходимости повышения дозы следует иметь в виду, что максимальное антигипертензивное действие обычно достигается через 4-8 недель после начала лечения (см. раздел 5.1). В качестве альтернативы телмисартан можно применять в комбинации с тиазидным диуретиком, таким как гидрохлоротиазид, который оказывает дополнительное антигипертензивное действие при применении с телмисартаном.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендованная доза составляет 80 мг один раз в сутки. Эффективность телмисартана в дозах менее 80 мг при профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не установлена.

2582 Б-2022

В начале терапии по снижению сердечно-сосудистой заболеваемости рекомендуется тщательный контроль артериального давления и, при необходимости, может потребоваться коррекция доз лекарственных средств, снижающих артериальное давление.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Опыт применения у пациентов с тяжелым нарушением функции почек или находящихся на гемодиализе ограничен. Таким пациентам рекомендуется более низкая начальная доза – 20 мг (см. раздел 4.4). У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек коррекция дозы не требуется. Телмисартан не удаляется из крови путем гемофильтрации или гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Телмисартан-НАН противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.3).

У пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени суточная доза не должна превышать 40 мг (см. раздел 4.4).

Дети

Безопасность и эффективность телмисартана у детей и подростков младше 18 лет не установлены.

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 следует принимать внутрь один раз в сутки, запивая достаточным количеством охлажденной кипяченой воды, независимо от приема пищи.

Меры предосторожности по обращению с лекарственным препаратом

Телмисартан-НАН следует хранить в запечатанных блистерах в связи с гигроскопичностью таблеток. Таблетки следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к телмисартану или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- второй и третий триместр беременности (см. разделы 4.4 и 4.6);
- обструктивные заболевания желчевыводящих путей;
- тяжелые нарушения функции печени;
- одновременное применение антагонистов рецепторов ангиотензина II, включая Телмисартан-НАН, или ингибиторов АПФ с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Беременность

Лечение антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) не следует начинать во время беременности. За исключением тех случаев, когда продолжение терапии АРА II признано абсолютно необходимым, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на прием лекарственных средств с установленным профилем безопасности

25.82.Б-2022

применения при беременности. При наступлении беременности прием АРА II (в т.ч. лекарственного препарата Телмисартан-НАН) должен быть прекращен незамедлительно, и при необходимости назначена иная антигипертензивная терапия (см. разделы 4.3 и 4.6).

Нарушение функции печени

Телмисартан-НАН не следует назначать пациентам с холестазом, обструкцией желчевыводящих путей или тяжелыми нарушениями функции печени, поскольку телмисартан выводится преимущественно с желчью. У таких пациентов можно ожидать снижение печеночного клиренса телмисартана. Телмисартан-НАН следует принимать с осторожностью пациентам с нарушениями функции печени легкой и умеренной степени тяжести.

Реноваскулярная гипертензия

Существует повышенный риск развития тяжелой гипотензии и почечной недостаточности у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерий единственной почки, принимающих лекарственные средства, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

Нарушение функции почек и трансплантация почки

При применении препарата Телмисартан-НАН у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется проводить периодический контроль концентрации калия и креатинина в сыворотке крови. Опыт применения препарата Телмисартан-НАН у пациентов, недавно перенесших трансплантацию почки, отсутствует.

Телмисартан не удаляется из крови путем гемодиализа или гемофильтрации.

Гиповолемия

Симптоматическая гипотензия, особенно после приема первой дозы препарата Телмисартан-НАН, может наблюдаться у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови и/или концентрацией натрия (например, вследствие интенсивной терапии диуретиками, диеты с пониженным содержанием соли, диареи или рвоты). Перед началом приема телмисартана следует провести коррекцию таких состояний. Сниженный объем циркулирующей крови и гипонатриемия должны быть восстановлены перед началом лечения препаратом Телмисартан-НАН.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные, что одновременное применение ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена повышает риск развития гипотензии, гиперкалиемии и снижения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Двойная блокада РААС с одновременным применением ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). Если двойная блокада считается абсолютно необходимой, она может проводиться только под контролем специалиста с тщательным контролем функции почек, водно-электролитного баланса и артериального давления. Ингибиторы АПФ и АРА II не должны применяться одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Другие состояния, связанные со стимуляцией РААС

У пациентов, у которых тонус сосудов и функция почек зависят преимущественно от активности РААС (например, пациенты с тяжелой застойной сердечной недостаточностью или сопутствующими заболеваниями почек, включая стеноз почечной артерии), лечение с применением препаратов, оказывающих влияние на данную систему, например, телмисартаном, была связана с острой артериальной гипотензией, гиперазотемией, олигурией или, в редких случаях, острой почечной недостаточности (см. раздел 4.8).

2582 Б-2022

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не реагируют на гипотензивные лекарственные препараты, оказывающие свое действие посредством ингибирования РААС. Поэтому применение телмисартана не рекомендуется.

Стеноз аортального и митрального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Необходимо соблюдать осторожность при применении телмисартана (как и других вазодилататоров) у пациентов со стенозом аортального или митрального клапана или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией.

Пациенты с сахарным диабетом, принимающие инсулин или другие противодиабетические средства

У таких пациентов на фоне приема телмисартана может развиваться гипогликемия. В этом случае у этих пациентов рекомендуется надлежащий контроль уровня глюкозы в крови; может потребоваться коррекция дозы инсулина или противодиабетических средств при необходимости их применения.

Гиперкалиемия

При использовании различных лекарственных препаратов, влияющих на РААС, возможно развитие гиперкалиемии.

У пациентов пожилого возраста, пациентов с почечной недостаточностью, сахарным диабетом, пациентов, одновременно принимающих другие лекарственные препараты, повышающие уровень калия, и/или у пациентов с интеркуррентными заболеваниями гиперкалиемия может привести к летальному исходу.

Перед тем, как рассматривать вопрос о совместном применении лекарственных препаратов, действующих на РААС, необходимо оценить соотношение польза-риск.

К основным факторам риска развития гиперкалиемии относятся:

- Сахарный диабет, нарушение функции почек, возраст (>70 лет).
- Комбинированный прием с одним или несколькими лекарственными препаратами, действующими на РААС и/или препаратами калия. К лекарственным препаратам или терапевтическим классам лекарственных препаратов, которые могут вызывать гиперкалиемию, относятся: заменители соли, содержащие калий, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП, в т.ч. селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, иммунодепрессанты (циклоsporин или такролимус) и триметоприм.
- Сопутствующие состояния, в частности дегидратация, острая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, метаболический ацидоз, ухудшение функции почек, внезапное ухудшение состояния почек (например, инфекционные заболевания), лизис клеток (например, острая ишемия конечностей, рабдомиолиз, обширная травма).

У пациентов группы риска рекомендуется тщательный мониторинг содержания калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5.).

Этнические различия

Так же, как и ингибиторы АПФ, телмисартан и другие АРА II оказывают менее выраженное антигипертензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это связано со снижением активности ренина при артериальной гипертензии у таких пациентов по сравнению с представителями других рас.

Ишемическая болезнь сердца

Как и при применении любого антигипертензивного средства, чрезмерное снижение артериального давления у пациентов с ишемической кардиопатией или ишемической болезнью сердца может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта.

Кишечный ангионевротический отек

Кишечный ангионевротический отек был зарегистрирован у пациентов, получавших терапию антагонистами рецепторов ангиотензина II (см. раздел 4.8). У этих пациентов наблюдались боли в животе, тошнота, рвота и диарея.

Симптомы исчезали после отмены антагонистов рецепторов ангиотензина II. Если диагностирован кишечный ангионевротический отек, следует прекратить прием телмисартана и начать соответствующее наблюдение до полного исчезновения симптомов.

Вспомогательные вещества

Препарат Телмисартан-НАН содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Дигоксин

При одновременном приеме телмисартана с дигоксином наблюдались медианное увеличение пиковой (49%) и остаточной (20%) концентраций дигоксина в плазме крови. При назначении, корректировке и прекращении приема телмисартана, необходимо контролировать концентрацию дигоксина, чтобы поддерживать её в терапевтическом диапазоне.

Как и другие препараты, воздействующие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), телмисартан может вызывать гиперкалиемию (см. раздел 4.4). Риск может повышаться в случае комбинированной терапии с другими препаратами, которые также могут вызывать гиперкалиемию (заменители соли, содержащие калий, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП, включая селективные ингибиторы ЦОГ-2), гепарин, иммунодепрессанты (циклоsporин или такролимус) и триметоприм).

Частота развития гиперкалиемии зависит от сопутствующих факторов риска. Риск повышается в случае применения вышеперечисленных комбинаций препаратов. Этот риск особенно высок в комбинации с калийсберегающими диуретиками, а также при применении в комбинации с заменителями соли, содержащими калий. Комбинация с ингибиторами АПФ или НПВП представляет меньший риск при условии строгого соблюдения мер предосторожности.

Одновременное применение не рекомендуется

Калийсберегающие диуретики или заменители соли, содержащие калий

АРА II, такие как телмисартан, уменьшают потери калия, вызываемые действием диуретиков. Калийсберегающие диуретики, например, спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид, препараты калия или калийсодержащие соли могут вызывать значительное увеличение концентрации калия в сыворотке крови. Если совместное применение данных препаратов необходимо в связи с наличием доказанной гипокалиемии, проводить терапию следует с осторожностью под регулярным контролем содержания калия в сыворотке крови.

2582 Б-2022

Литий

Сообщалось об обратимом повышении сывороточных концентраций лития и о развитии токсического действия при совместном применении лития с ингибиторами АПФ и АРА II, включая телмисартан. При необходимости применения этой комбинации рекомендуется тщательно контролировать концентрацию лития в сыворотке крови.

Одновременное применение требует особой осторожности*Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*

НПВП (ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) могут снижать антигипертензивное действие АРА II. У некоторых пациентов с ухудшением функции почек (например, у больных с обезвоживанием организма или у лиц пожилого возраста с ухудшением функции почек) комбинированный прием АРА II и ингибиторов ЦОГ, может привести к дальнейшему ухудшению функции почек, включая возможное развитие острой почечной недостаточности, которая обычно обратима. Поэтому эту комбинацию следует назначать с осторожностью, особенно лицам пожилого возраста. Пациенты должны потреблять достаточное количество жидкости, также после начала комбинированной терапии и периодически в дальнейшем необходимо контролировать функцию почек.

В одном исследовании при одновременном использовании телмисартана и рамиприла наблюдалось повышение AUC_{0-24} и C_{max} рамиприла и рамиприлата в 2,5 раза. Клиническая значимость этого наблюдения не установлена.

Диуретики (тиазидные или петлевые диуретики)

Предшествующее лечение высокими дозами диуретиков, таких как фуросемид (петлевой диуретик) и гидрохлоротиазид (тиазидный диуретик), может привести к снижению объема циркулирующей крови и риску развития артериальной гипотензии в начале терапии телмисартаном.

Следует учитывать при одновременном приеме*Другие антигипертензивные препараты*

Эффект телмисартана по снижению артериального давления может увеличиваться при одновременном применении других антигипертензивных лекарственных препаратов.

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада РААС за счет комбинированного применения ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена связана с более высокой частотой нежелательных реакций, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением одного агента, действующего на РААС (см. разделы 4.3., 4.4. и 5.1).

Основываясь на фармакологических свойствах, можно ожидать, что следующие лекарственные препараты могут усиливать антигипертензивное действие всех гипотензивных средств, включая телмисартан: баклофен, амифостин. Кроме того, ортостатическая гипотензия может усугубляться при приеме алкоголя, барбитуратов, наркотических средств и антидепрессантов.

Кортикостероиды (системное применение)

Снижение антигипертензивного эффекта.

4.6. Фертильность, беременность и лактация*Беременность*

Применение АРА II не рекомендуется в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение АРА II противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

25 82 Б-2022

Адекватные данные о применении телмисартана у беременных женщин 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 АРА II, отсутствуют, однако для данного класса препаратов может существовать аналогичный риск. За исключением тех случаев, когда невозможно произвести замену телмисартана на иную альтернативную терапию, пациентки, планирующие беременность, должны быть переведены на антигипертензивную терапию лекарственными средствами, у которых хорошо изучен профиль безопасности для беременных женщин. При наступлении беременности прием АРА II (в т.ч. препарата Телмисартан-НАН) должен быть прекращен незамедлительно, и, при необходимости, назначена иная антигипертензивная терапия.

Известно, что прием АРА II во втором и третьем триместрах беременности является фетотоксичным (снижение функции почек, маловодие, задержка окостенения костей черепа), а также токсичным для новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если женщина принимала АРА II во втором триместре беременности, рекомендуется провести УЗИ функции почек и черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали АРА II, должны находиться под тщательным врачебным наблюдением в связи с возможным развитием артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Кормление грудью

Ввиду отсутствия информации относительно применения телмисартана во время грудного вскармливания, Телмисартан-НАН не рекомендуется к применению при кормлении грудью. Пациенток следует перевести на альтернативную терапию лекарственными средствами с хорошо изученным профилем безопасности при грудном вскармливании, особенно если ребенок новорожденный или родился недоношенным.

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 механизмами следует учитывать возможность развития обморока (синкопе) или головокружения (вертиго) во время антигипертензивной терапии препаратами, такими как Телмисартан-НАН.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Серьезные неблагоприятные реакции включают анафилактическую реакцию и ангионевротический отек, которые развиваются редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), а также острую почечную недостаточность.

Общая частота нежелательных реакций, сообщаемых при приеме телмисартана, обычно была сопоставима с плацебо (41,4% против 43,9%) в контролируемых исследованиях у пациентов, получавших лечение при артериальной гипертензии. Частота нежелательных реакций не зависела от принимаемой дозы и не коррелировала с полом, возрастом или расой пациентов. Профиль безопасности телмисартана у пациентов, получавших лечение для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, соответствовал профилю безопасности для пациентов с артериальной гипертензией.

2582 Б-2022

Нижеприведенные нежелательные реакции были получены в результате контролируемых клинических исследований у пациентов, леченных от артериальной гипертензии, а также из данных пострегистрационных отчетов. В этот перечень также вошли серьезные нежелательные реакции и нежелательные реакции, приведшие к прекращению лечения, выявленные в трех долгосрочных клинических исследованиях, включавших 21642 пациента, получавших телмисартан для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости в течение 6 лет.

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Частота возникновения нежелательных реакций представлена в порядке убывания серьезности.

Инфекции и инвазии	
Нечасто	инфекции мочевыводящих путей, цистит, инфекции верхних дыхательных путей, включая фарингит и синусит
Редко	сепсис, в том числе с летальным исходом ¹
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	анемия
Редко	эозинофилия, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
Редко	анафилактическая реакция, гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	
Нечасто	гиперкалиемию
Редко	гипогликемия (у пациентов с сахарным диабетом), гипонатриемия
Психические нарушения	
Нечасто	бессонница, депрессия
Редко	тревога
Нарушения со стороны нервной системы	
Нечасто	обморок
Редко	сонливость
Нарушения со стороны органа зрения	
Редко	зрительные расстройства
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Нечасто	головокружение (вертиго)
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	брадикардия
Редко	тахикардия
Нарушения со стороны сосудов	
Нечасто	гипотензия ² , ортостатическая гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Нечасто	одышка, кашель
Очень редко	интерстициальное заболевание легких ⁴
Желудочно-кишечные нарушения	
Нечасто	боль в животе, диарея, диспепсия, метеоризм, рвота
Редко	сухость во рту, дискомфорт в области желудка, нарушение вкуса
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	

25.02.2022

Редко	нарушение функции печени / заболевания печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Нечасто	кожный зуд, повышенное потоотделение, сыпь
Редко	ангионевротический отек (в том числе с летальным исходом), экзема, эритема, крапивница, лекарственная сыпь, токсическая сыпь
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Нечасто	боль в спине, (например, ишиас), мышечные спазмы, миалгия
Редко	артралгия, боль в конечностях, боль в области сухожилий (симптомы, схожие с проявлением тендинита)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто	нарушение функции почек, включая острую почечную недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Нечасто	боль в груди, астения (слабость)
Редко	гриппоподобный синдром
Лабораторные и инструментальные данные	
Нечасто	повышение концентрации креатинина в крови
Редко	снижение концентрации гемоглобина, повышение концентрации мочевой кислоты, повышение активности «печеночных» ферментов, повышение концентрации креатинфосфокиназы

1.2.3.4 для описания см. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций»

Описание отдельных нежелательных реакций

Сепсис

В исследовании PROFESS отмечалось повышение частоты встречаемости сепсиса на фоне применения телмисартана в сравнении с плацебо. Данное событие может быть случайным обнаружением или связано с неизвестным в настоящее время механизмом (см. также раздел 5.1).

Гипотензия

Данная нежелательная реакция возникала часто у пациентов с контролируемым артериальным давлением, принимавших телмисартан для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости в дополнение к стандартной терапии.

Нарушение функции печени / заболевание печени

В большинстве случаев о нарушении функции печени / заболеваниях печени в ходе пострегистрационного наблюдения сообщалось у пациентов в Японии, склонных к развитию подобных нежелательных реакций.

Интерстициальное заболевание легких

В ходе пострегистрационного наблюдения сообщалось о случаях интерстициального заболевания легких, которые по времени ассоциировались с приемом телмисартана. Однако причинно-следственная связь не была установлена.

Кишечный ангионевротический отек

Случаи кишечного ангионевротического отека были зарегистрированы после применения антагонистов рецепторов ангиотензина II (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Принят Министерством здравоохранения
Республики Беларусь

2582 Б-2022

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

В настоящее время информация о передозировке у людей ограничена.

Симптомы

Наиболее выраженными проявлениями передозировки телмисартана были гипотензия и тахикардия; также сообщалось о брадикардии, головокружении, повышении концентрации креатинина в сыворотке и острой почечной недостаточности.

Лечение

Телмисартан не выводится из организма при гемодиализе. Пациент должен находиться под тщательным наблюдением, а лечение должно быть симптоматическим и поддерживающим. Терапия зависит от времени, прошедшего с момента приема препарата, и от тяжести симптомов. Предлагаемые меры включают индукцию рвоты и/или промывание желудка. Прием активированного угля может быть полезен при лечении передозировки. Следует часто контролировать концентрацию электролитов и креатинина в сыворотке крови. При возникновении гипотензии пациента следует положить на спину и быстро восполнить недостаток жидкости и соли в организме.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Код АТХ: C09CA07.

Механизм действия

Телмисартан - специфический антагонист рецепторов ангиотензина II (тип AT₁), эффективный при приеме внутрь. 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 обладает сродством к другим рецепторам, в том числе к AT₂ и другим, менее изученным рецепторам ангиотензина. Функциональная роль этих рецепторов не известна, равно как и эффект их возможной избыточной стимуляции ангиотензином II, концентрация которого увеличивается при назначении телмисартана. Телмисартан снижает уровни альдостерона в плазме, не ингибирует ренин в плазме человека и не блокирует ионные каналы. Телмисартан не ингибирует ангиотензинпревращающий фермент (кининазу II), фермент, который разрушает брадикинин. Поэтому не ожидается усиления побочных эффектов, опосредованных брадикинином.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Принято Министерством здравоохранения
Республики Беларусь

2582 Б-2022

У человека доза телмисартана в 80 мг почти полностью подавляет повышение артериального давления, вызываемое ангиотензином II. Ингибирующее действие сохраняется в течение 24 часов и остается значимым до 48 часов.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии

После приема первой дозы телмисартана, начало антигипертензивного действия отмечается в течение 3 часов. Наибольшее снижение артериального давления обычно достигается через 4-8 недель после начала лечения и сохраняется при длительном лечении.

Антигипертензивное действие постоянно сохраняется в течение 24 часов после приема, включая 4 часа перед приемом следующей дозы, как было показано при амбулаторном измерении артериального давления. Это подтверждено отношением максимального и минимального уровней препарата, которое превышало 80 % после приема 40 и 80 мг телмисартана в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Имела место явная тенденция к зависимости времени возвращения систолического артериального давления (САД) к исходному уровню от принятой дозы. Данные в отношении диастолического артериального давления (ДАД) не показывали такой явной зависимости.

У пациентов с артериальной гипертензией телмисартан снижает САД и ДАД, не влияя на частоту пульса. Вклад диуретического и натрийуретического эффекта в гипотензивную активность препарата еще не определен. Антигипертензивная эффективность телмисартана сопоставима с таковой у других классов антигипертензивных лекарственных средств (показано в клинических исследованиях, сравнивавших телмисартан с амлодипином, атенололом, эналаприлом, гидрохлоротиазидом и лизиноприлом).

После резкого прекращения лечения телмисартаном артериальное давление постепенно (в течение нескольких дней) возвращается к исходному уровню без развития синдрома «отмены».

Частота развития сухого кашля была значимо ниже у пациентов, получавших лечение телмисартаном, по сравнению с пациентами, получавшими ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента - по данным клинических исследований, непосредственно сравнивавших эти два режима антигипертензивной терапии.

Профилактика сердечно-сосудистых явлений

В клиническом исследовании **ONTARGET** (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) сравнивали эффекты телмисартана, рамиприла и их комбинации 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 рамиприлу, 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

25.82.5-2022

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, по сравнению с пациентами, получавшими рамиприл, тогда как гипотензия чаще наблюдалась в группе телмисартана.

Сочетание телмисартана и рамиприла не давало дополнительных преимуществ по сравнению с приемом только телмисартана или рамиприла. Сердечно-сосудистая и общая смертность были выше при комбинированном лечении. Кроме того, в группе комбинированного лечения частота гиперкалиемии, почечной недостаточности, гипотензии и обморока была значимо выше. Поэтому использование комбинации телмисартана и рамиприла не рекомендуется в данной популяции.

В исследовании «Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes» (PROFESS) у пациентов в возрасте 50 лет и старше, которые недавно перенесли инсульт, было отмечено увеличение 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 антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА 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.

2582 Б-2022

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 ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Следовательно, ингибиторы АПФ и антагонисты 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 ингибиторами АПФ или антагонистами 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 реакции и серьезные нежелательные реакции (гиперкалиемия, гипотензия, почечная дисфункция).

Дети

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 артериальной гипертензией, с выраженной 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 гипертензии не исследовалось. У некоторых из исследованных пациентов использованные дозы были выше, чем рекомендуемые при лечении гипертензии 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 количества 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

Всасывание телмисартана происходит быстро, хотя степень всасывания варьируется. Средняя абсолютная биодоступность телмисартана составляет приблизительно 50 %. При приеме телмисартана вместе с пищей снижение площади под кривой «концентрация телмисартана в плазме-время» ($AUC_{0-\infty}$) варьирует от приблизительно 6 % (доза 40 мг) до примерно 19 % (доза 160 мг). Через 3 часа после приема концентрации в плазме становятся сходными, независимо от приема препарата натощак или вместе с пищей.

2582 Б-2022

Линейность/нелинейность

Ожидается, что небольшое снижение AUC не приведет к снижению терапевтической эффективности. Линейная связь между принятой дозой и уровнем телмисартана в плазме отсутствует. При приеме доз выше 40 мг происходит непропорциональное повышение максимальной концентрации в плазме ($C_{\max}$) и, в меньшей степени, AUC.

Распределение

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

Биотрансформация

Телмисартан метаболизируется посредством конъюгирования исходного соединения с глюкуронидом. Для данного конъюгата не было показано наличия фармакологической активности.

Элиминация

Телмисартан характеризуется биекспоненциальной фармакокинетикой распада с периодом полувыведения в терминальную фазу >20 часов. $C_{\max}$ и, в меньшей степени, AUC непропорционально возрастают с повышением дозы. Данные о клинически значимой кумуляции телмисартана при его приеме в рекомендованной дозе отсутствуют. Концентрации в плазме были выше у женщин, чем у мужчин, что не оказывало значимого влияния на эффективность лечения.

После перорального приема или внутривенного введения телмисартан выводится почти исключительно с калом, преимущественно в виде неизмененного вещества. Общая экскреция с мочой составляет <1 % принятой дозы. Общий плазменный клиренс (Cl_{tot} приблизительно 1000 мл/мин) является высоким по сравнению с кровотоком в печени (около 1500 мл/мин).

Фармакокинетика у особых групп пациентовДети

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 в дозе 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 $C_{\max}$.

Влияние пола

Отмечены различия в концентрациях телмисартана в плазме крови: у женщин $C_{\max}$ и AUC были, соответственно, примерно в 3 и 2 раза выше, чем у мужчин.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика телмисартана у людей пожилого возраста не отличается от таковой у пациентов моложе 65 лет.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени отмечалось двукратное увеличение концентрации в плазме крови. Однако у пациентов с почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, наблюдались более низкие

25.82.5-2022

концентрации в плазме крови. Телмисартан в значительной степени связывается с белками плазмы крови у пациентов с почечной недостаточностью и не выводится при диализе. Период полувыведения не изменяется у пациентов с нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Фармакокинетические исследования с участием пациентов с нарушениями функции печени показали увеличение абсолютной биодоступности почти до 100%. Период полувыведения не изменяется у пациентов с нарушениями функции печени.

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 АПФ, 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 АПФ 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.

Не наблюдалось влияния телмисартана на фертильность самцов или самок.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Меглумин

Натрия гидроксид

Повидон

Целлюлоза микрокристаллическая

Маннитол

Магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги и света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

2582 Б-2022

По 14 или 15 таблеток в контурной ячейковой упаковке. Две или шесть контурных ячейковых упаковок по 14 или 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Телмисартан-НАН следует хранить в запечатанных блистерах в связи с гигроскопичностью таблеток. Таблетки следует вынимать из блистера непосредственно перед приемом.

Нет особых требований к утилизации.

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

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.

тел./факс 8(017) 268-63-64

E-mail: info@academpharm.by

За любой информацией о лекарственном препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

22/12/2823

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата перерегистрации: 07.12.2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» по адресу:
<https://www.rceth.by/Refbank>

