

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на лекарствения продукт

MICARDIS 80 mg таблетки
/МИКАРДИС/

2. Качествен и количествен състав

Всяка таблетка съдържа 80 mg telmisartan.
Помощни вещества: виж раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Таблетки

Таблетките са бели, продълговати, с гравирани код "52H" от едната страна и символа на компанията от другата страна.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на есенциална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Обикновено ефективната доза е 40 mg веднъж дневно. Някои пациенти могат да се повлияят дори и от дневна доза от 20 mg. В случаите, в които не се постига желаното кръвно налягане, дозата telmisartan може да бъде повишена максимално до 80 mg веднъж дневно. Като алтернатива telmisartan може да бъде прилаган в комбинация с диуретици от тиазиден тип като хидрохлоротиазид, 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 4-8 седмици след началото на лечение (виж раздел 5.1).

Нарушения в бъбречната функция

При пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция не се налага промяна в дозировката. *Съществуващият опит при пациенти с тежки нарушения на бъбречната функция или хемодиализа е ограничен. При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза от 20 mg* (виж раздел 4.4).

Нарушения в чернодробната функция

При пациенти с леки до средни нарушения в чернодробната функция дозировката не трябва да надвишава 40 mg веднъж дневно (виж раздел 4.4).

Болни в напреднала възраст

Не е необходимо специално коригиране на дозата.

Деца и юноши

Няма данни за безопасността и ефикасността на Micardis при деца и юноши до 18 годишна възраст.

4.3. Противопоказания

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 43442/23.05.06	
696/09.05.06	<i>M. M. M.</i>



- Свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някои от помощните вещества (виж раздел 6.1).
- Второ и трето тримесечие на бременността и кърмене (виж раздел 4.6).
- Обструктивни заболявания на жлъчните пътища.
- Тежки нарушения на чернодробната функция.
- ~~Тежки нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min).~~

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Нарушения в чернодробната функция

Micardis не трябва да се прилага при болни с холестаза, с жлъчни обструктивни нарушения или тежка чернодробна инсуфициенция (виж раздел 4.3), тъй като по-голямата част от telmisartan се елиминира чрез жлъчката. При тези пациенти може да се очаква намален чернодробен клирънс. Micardis трябва да се прилага внимателно при пациенти с леки до средни нарушения в чернодробната функция.

Реноваскуларна хипертония

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

Нарушения в бъбречната функция и бъбречен трансплантат

~~Micardis не трябва да се прилага при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min) (виж раздел 4.3).~~

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

Намален обем на циркулиращата кръв

Симптоматична хипотония, особено след първата доза може да се наблюдава при пациенти с тежък натриев дефицит 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 Micardis. Натриевият дефицит и/или намаленият обем на циркулиращата кръв трябва да бъде коригиран преди приложение на Micardis.

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 други лекарствени продукти, които повлияват тази система предизвиква остра хипотония, хиперазотемия, олигурия или рядко остра бъбречна недостатъчност.

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 telmisartan 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.



Електролитен дисбаланс: Хиперкалиемия

По време на лечение с други лекарствени продукти, които повлияват системата ренин-ангиотензин-алдостерон може да възникне хиперкалиемия, особено при наличие на нарушена бъбречна функция и/или сърдечна недостатъчност и diabetes mellitus. При рискови пациенти се препоръчва да се провежда адекватно мониториране на серумния калий.

Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, повлияващи системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солени заместители, съдържащи калий или други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на калия (хепарин и др.), могат да доведат до повишаване на серумния калий и поради това трябва да бъдат внимателно прилагани едновременно с Micardis (виж раздел 4.5).

Сорбитол

Препоръчителната дневна доза от Micardis 80 mg таблетки съдържа 338 mg сорбитол. Поради това Micardis не е подходящ за пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза.

Други

Както е наблюдавано при инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим, telmisartan и другите ангиотензинови 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.

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. Лекарствени и други взаимодействия

Литий

По време на едновременно приложение на литий с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим са наблюдавани обратими повишения на серумните литиеви концентрации и прояви на токсичност. Съобщавани са много редки случаи и с ангиотензин II рецепторни антагонисти. Препоръчва се внимателно мониториране на серумните литиеви нива при едновременно приложение с литий.

Лекарствени продукти, които повишават калиевите нива или индуцират хиперкалиемия (напр. ACE инхибитори, калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, солени заместители, съдържащи калий, циклоспорин или други лекарствени продукти като хепарин натрий): ако тези лекарствени продукти са предписани за употреба с telmisartan, препоръчва се мониториране на калиевите плазмени нива. Въз основа на опита с използването на други лекарствени продукти, намаляващи действието системата ренин-ангиотензин, съпътстващото приложение на гореспоменатите лекарствени продукти може да доведе до повишаване на серумния калий (виж раздел 4.4).

Във фармакокинетични изпитвания са били изследвани дигоксин, варфарин, хидрохлоротиазид, глибенкламид, ибупрофен, парацетамол и амлодипин. За дигоксин е било наблюдавано повишаване с 20 % на медианните плазмени дигоксинови концентрации (при един отделен случай 39 %). Трябва да бъде обмислена необходимостта от мониториране на плазмените дигоксинови нива.

Telmisartan може да повиши хипотензивния ефект на други антихипертензивни средства. Не са били установени други взаимодействия с клинична значимост.

Алкохол, барбитурати, наркотични вещества или антидепресанти: вероятност от поява на ортостатична хипотония.

Баклофен, амифостин: вероятност от проява на антихипертензивен ефект.



Метаболитът на symvastatin (symvastatin acid) показва слабо увеличение на C_{max} (с фактор от 1,34), както и по-бързо елиминиране, при едновременно приложение с telmisartan.

4.6. Бременност и кърмене

Приложение при бременност (виж раздел 4.3)

Не съществуват достатъчни данни за употребата на telmisartan при бременни жени. При проведените проучвания при животни, не се наблюдаваха тератогенни ефекти, но бе отбелязана фетотоксичност. Следователно, като предпазна мярка, не се препоръчва

употребата на telmisartan през първото тримесечие на бременността. Преди планирана бременност трябва да се извърши преминаване към подходящо алтернативно лечение.

През втория и третия триместър субстанции, които действат директно върху системата ренин-ангиотензин, могат да предизвикат увреждане и дори смърт на развиващия се плод (виж раздел 5.3). Поради тази причина, telmisartan е противопоказан през второто и третото тримесечие на бременността. Ако е диагностицирана бременност, приложението на telmisartan трябва да бъде преустановено, колкото е възможно по-скоро.

Приложение при кърмене (виж раздел 4.3)

Telmisartan е противопоказан по време на кърмене, тъй като не е известно дали се екскретира в майчиното мляко.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са били проведени изследвания, относно влиянието на telmisartan върху способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, когато се шофира или работи с машини трябва да се има предвид, че при антихипертензивна терапия, макар и рядко, могат да се проявят замаяване или сънливост.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции, съобщени при употреба на telmisartan (41,4%), е била сравнима с плацебо (43,9%), при плацебо-контролирани изпитвания.

Случаите на проявени нежелани лекарствени реакции не са били свързани с дозата и не са показали зависимост с пола, възрастта или расата на пациентите. Представените по-долу нежелани лекарствени реакции, отразяват резултатите от всички клинични проучвания, включващи 5788 пациенти с хипертония, лекувани с telmisartan.

Нежеланите лекарствени реакции са категоризирани според честотата, според следната класификация: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), не толкова чести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и паразитози

Чести: симптоми на инфекция (например инфекция на уринарния тракт, включително цистит), инфекции на горния респираторен тракт, включително фарингити и синусити.

Психиатрични нарушения

Не толкова чести: безпокойство.

Очни нарушения

Не толкова чести: нарушение в зрението.

Нарушения в слуха и равновесието

Не толкова чести: вертиго.



Гастроинтестинални нарушения

Чести: абдоминална болка, диария, диспепсия, гастроинтестинални нарушения.

Не толкова чести: сухота в устата, метеоризъм.

Засягане на кожата и подкожните тъкани

Чести: кожни оплаквания, като екзема.

Не толкова чести: повишено потоотделяне.

Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения

Чести: артралгия, болки в гърба (ишиас), крампи или болки в краката, миалгия.

Не толкова чести: симптоми, наподобяващи тендинит.

Общи прояви и реакции на приложение

Чести: болки в гръдния кош, грипоподобни симптоми.

В допълнение, от въвеждането на telmisartan на пазара, са съобщени редки случаи на еритема, пруритус, отпадналост, безсъние, депресия, стомашен дискомфорт, повръщане, хипотония, брадикардия, тахикардия, диспнея, еозинофилия, тромбоцитопения, слабост, и липса на ефект

Както и при други ангиотензин II антагонисти, бяха наблюдавани редки случаи на ангиоедем, уртикария и други сходни нежелани лекарствени реакции.

Лабораторни находки

Рядко е било наблюдавано понижаване на хемоглобина или повишаване на пикочната киселина - по-често по време на лечение с telmisartan, отколкото с плацебо. Повишаване на креатинина или чернодробните ензими е било установено по време на лечение с telmisartan, но тези промени в лабораторните находки са били наблюдавани с честота, подобна или по-ниска от тази при плацебо.

4.9. Предозиране

Не са известни случаи на предозиране. Най-вероятните прояви на предозиране с telmisartan се очаква да бъдат хипотония и тахикардия; възможна е също поява на брадикардия. Telmisartan не се отделя при хемодиализа. Пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван, 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 стомашна промивка. Прилагането на активен въглен може да допринесе при лечението на предозиране. Необходимо е често проследяване на серумните електролити и креатинин. При поява на хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и бързо да се приложат соли и обемни заместители.

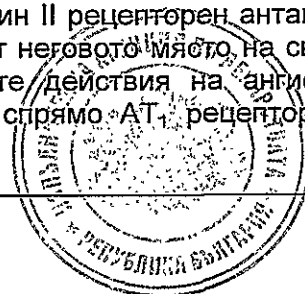
5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ангиотензин II Антагонист

АТС код: C09CA07

Telmisartan 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. Telmisartan няма дори и частична агонистична активност спрямо AT₁ рецептора. Той се



свързва селективно с AT_1 рецептора. Свързването е продължително. Telmisartan не показва афинитет към други рецептори, включително AT_2 и други по-слабо характеризирани AT -рецептори. Функционалната роля на тези рецептори не е известна, не е известен и ефекта на тяхната възможна суперстимулация от ангиотензин II, чийто нива са повишени от telmisartan. Нивата на плазмения алдостерон са понижени от telmisartan. Telmisartan не инхибира човешкия плазмен ренин и не блокира йонните канали. Той 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 telmisartan 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.

След прилагане на първата доза telmisartan се наблюдава постепенно поява на антихипертензивна активност в рамките на 3 часа. След начало на лечение максималната редукция на кръвното налягане се достига напълно в рамките на 4-8 седмици след началото на лечение и се поддържа чрез продължителна терапия.

След приемане на дозата антихипертензивният ефект е постоянно налице над 24 часа, като включва и последните 4 часа преди следващото приложение – това са показали 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 telmisartan - при плацебо контролирани клинични изпитвания.

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

При пациенти с хипертония telmisartan 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 препарата все още не е доказано. Антихипертензивната ефикасност на telmisartan е сравнима с тази на продукти, представители на други класове антихипертензивни лекарства (установена при клинични изпитвания, сравняващи telmisartan с амлодипин, атенолол, еналаприл, хидрохлоротиазид и лизиноприл).

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

Случаите на суха кашлица са били значително по-малко при пациенти, третирани с telmisartan, отколкото при такива, на които са давани инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим - при клинични изпитвания, директно сравняващи двете антихипертензивни лечения.

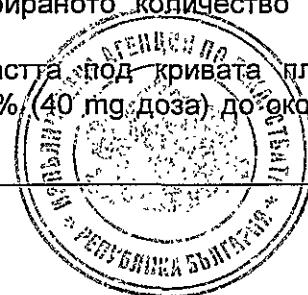
За сега не са установени благоприятни ефекти на telmisartan върху заболяемостта и смъртността от сърдечно-съдови заболявания.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Абсорбцията на telmisartan е бърза, независимо, че абсорбираното количество варира. Средната абсолютна бионаличност на telmisartan е около 50 %.

Когато telmisartan се приема с храна, редукцията на областта под кривата плазмена концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$) на telmisartan варира от около 6 % (40 mg доза) до около 19%



(160 mg доза). Три часа след приложение плазмените концентрации са подобни при приложение на telmisartan на гладно или с храна.

Не се очаква слабата редукция в AUC да предизвика редукция в терапевтичната ефективност.

Няма линейна зависимост между дозите и плазмените нива. Стах и в по-малка степен AUC се повишават непропорционално при дози над 40 mg.

Наблюдавани са били полови различия в плазмените концентрации. Стах и AUC са били около 3 и 2 пъти по-високи при жените, сравнени с тези при мъжете.

Разпределение

Telmisartan се свързва в голяма степен с плазмените протеини (> 99,5 %), главно с албумин и α_1 кисел гликопротеин. Средният steady state забележим обем на разпределение (V_{dss}) е около 500 L.

Метаболизъм

Telmisartan се метаболизира чрез свързване с глюкуронидите. Не е била наблюдавана фармакологична активност на конюгатите.

Елиминиране

Telmisartan 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 telmisartan, приет в препоръчаните дози. Плазмените концентрации са били по-високи при жени, отколкото при мъже, без това да е свързано с влияние върху ефикасността.

След перорално (и интравенозно) приложение telmisartan 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

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на telmisartan не се различава между по-млади и по-възрастни пациенти.

Пациенти с бъбречни нарушения

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

Пациенти с чернодробни нарушения

Фармакокинетичните изпитвания при пациенти с чернодробни нарушения са показали повишаване на абсолютната бионаличност до около 100 %. При пациенти с чернодробни нарушения елиминационният полуживот не е променен.

5.3. Предклинични данни за безопасност



При предклинични изпитвания за безопасност, дози, сравними с тези, използвани в клинични наблюдения, са предизвикали намаляване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и промени в бъбречната хемодинамика (повишено ниво на азот в кръвта и креатинин), както и повишен калий в серума на нормотензивни животни. При кучета са били наблюдавани бъбречна тубуларна дилатация и атрофия. При плъхове и кучета е било отбелязано също увреждане на стомашната мукоза (ерозия, язви или възпаление). Тези фармакологично медирирани нежелани лекарствени реакции, известни от предклиничните изпитвания с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим и антагонисти на ангиотензин II, са били предотвратени при перорално добавяне на физиологичен разтвор.

При двата вида животни са били 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 антагонисти, нямат клиническа значимост.

Няма доказателства за тератогенен ефект, но изпитвания при животни са показали известен рисков потенциал на telmisartan към постнаталното развитие на детето: по-ниско телесно тегло, закъсняващо отваряне на очите, по-висока смъртност.

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

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощните вещества

Povidone, Meglumine, Sodium hydroxide, Sorbitol, Magnesium stearate.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5. Данни за опаковката

14 таблетки

28 таблетки

56 таблетки

98 таблетки

Полиамид/ алуминий/ PVC блистери.

28 x 1 таблетки

Полиамид/ алуминий/ PVC перфорирани едnodозови блистери.

Възможно е някои опаковки да не се предлагат на пазара.

6.6. Указания за употреба

Няма специални изисквания.



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173, D-55216
Ingelheim/Rhein, Germany
Tel: 0049 6132 77 0

8. Регистрационен номер

№ 9900331/29.10.1999

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

29.10.1999

10. Дата на актуализация на текста

