

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ПРАЙТОР<sup>□</sup>**  
**(PRITOR<sup>□</sup>)**

**Склад:**

*діюча речовина:* telmisartan;

1 таблетка містить телмісартану 40 мг або 80 мг;

*допоміжні речовини:* натрію гідроксид, повідон, меглюмін, сорбіт (Е 420), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.**

Прості препарати антагоністів ангіотензину II.

Код АТС С09С А07.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

**Гіпертензія:**

Лікування есенціальної гіпертензії.

**Профілактика серцево-судинних захворювань у пацієнтів із:**

- вираженими проявами атеротромботичного серцево-судинного захворювання (коронарною хворобою серця, інсультом або захворюванням периферичних артерій в анамнезі);
- цукровим діабетом типу II з ускладненнями (діагностованим ураженням органів-мішеней).

***Протипоказання.***

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

II та III триместри вагітності та годування груддю.

Обструктивні захворювання жовчних протоків.

Печінкова недостатність тяжкого ступеня.

***Спосіб застосування та дози.***

Прайтор<sup>□</sup> застосовувати внутрішньо незалежно від вживання їжі.

**Лікування есенціальної гіпертензії**

Рекомендована доза становить 40 мг на добу. Для деяких пацієнтів достатньою буде доза у 20 мг на добу. Якщо рівень артеріального тиску не знижується до бажаних цифр, то можна підвищити дозу препарату Прайтор<sup>□</sup> максимально до 80 мг 1 раз на добу. Телмісартан також можна призначати у комбінації з тiazидними діуретиками, такими як гідрохлоротіазид, які мають додатковий ефект щодо зниження артеріального тиску при призначенні разом з телмісартаном. При вирішенні питання про підвищення дози слід мати на увазі, що максимальний гіпотензивний ефект від препарату настає через 4-8 тижнів від початку лікування.

**Профілактика серцево-судинних захворювань**

Рекомендована доза становить 80 мг 1 раз на добу. Невідомо, чи доза телмісартану нижче 80 мг ефективна у зниженні рівня серцево-судинної захворюваності.

На початку лікування телмісартаном з метою зниження ризику серцево-судинних захворювань рекомендується проводити ретельний контроль артеріального тиску. Може виникнути необхідність у відповідному коригуванні схем застосування препаратів, що знижують артеріальний тиск.

***Ниркова недостатність***

У хворих із нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості потреби у корекції дози немає.

Існує обмежений досвід застосування пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня або на гемодіалізі. Для цих пацієнтів рекомендується найнижча початкова доза, що становить 20 мг.

***Печінкова недостатність***

У хворих із печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня доза не повинна перевищувати 40 мг на добу.

***Хворі літнього віку***

Корекція дози не потрібна.

***Побічні реакції.***

Загальна частота випадків побічних ефектів, які виникали при застосуванні препарату (41,4 %), була зазвичай порівнювана з плацебо (43,9 %) у плацебо-контрольованих дослідженнях. Поява побічних ефектів не залежала від дози, не була пов'язана зі статтю пацієнта, його віком або расою. Профіль безпеки телмісартану у пацієнтів, яких лікували за показанням «профілактика серцево-судинних захворювань», відповідав профілю безпеки, отриманому при лікуванні пацієнтів з гіпертензією.

Зазначені нижче побічні ефекти наведені на підставі результатів контрольованих клінічних досліджень, що включали пацієнтів з гіпертензією та постмаркетингових повідомлень. Цей перелік також охоплює серйозні побічні реакції та побічні реакції, що призвели до припинення застосування препарату у трьох довгострокових клінічних дослідженнях, що включали 21642 пацієнтів, які отримували телмісартан для профілактики серцево-судинних захворювань упродовж періоду до 6 років.

Побічні реакції зазначаються відповідно до їх частоти: дуже часті (1/10), часті (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), рідкісні ( $\leq 1/10000$ ), частота невідома (не може бути встановлена на підставі наявних даних).

*Інфекційні захворювання та інвазії.*

Нечасто: інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів (включаючи фарингіт і синусити), інфекційні захворювання сечового тракту (включаючи цистит).

Частота невідома: сепсис, включаючи летальні наслідки

*Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи*

Нечасті: анемія.

Поодинокі: тромбоцитопенія.

Частота невідома: еозинофілія.

*Порушення з боку імунної системи*

Поодинокі: підвищена чутливість.

Частота невідома: анафілактична реакція.

*Порушення обміну речовин, метаболізму*

Нечасті: гіперкаліємія.

Поодинокі: гіпоглікемія (у хворих на цукровий діабет).

*Психічні розлади.*

Нечасті: депресія, безсоння.

Поодинокі: тривожні стани.

*Неврологічні розлади*

Нечасті: синкопальний стан.

Поодинокі: сонливість.

*Порушення з боку органів зору.*

Поодинокі: порушення зору.

*Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату.*

Нечасті: вертиго.

*Кардіальні порушення*

Нечасті: брадикардія.

Поодинокі: тахікардія.

*Судинні розлади*

Нечасті: гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння*

Нечасті: задишка, кашель.

Поодинокі: інтерстиціальна хвороба легенів.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.*

Нечасті: абдомінальний біль, діарея, диспепсія, метеоризм, блювання.

Поодинокі: розлади шлунка, сухість у роті.

*Розлади гепатобіліарної системи*

Поодинокі: відхилення від норми показників функції печінки/розлади функції печінки.

За постмаркетинговими даними більшість випадків порушень функції печінки/печінкових розладів спостерігалися у пацієнтів японської популяції. Пацієнти японської популяції більш схильні до цих побічних реакцій.

*Зміни з боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Нечасті: гіпергідроз, свербіж, висипи.

Поодинокі: еритема, ангіоневротичний набряк (також з летальним наслідком) медикаментозний дерматит, токсичний дерматит, екзема.

Частота невідома: кропив'янка.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.*

Нечасті: міалгія, біль у спині (наприклад ішіас), м'язові судоми.

Поодинокі: артралгія, біль у кінцівках.

Частота невідома: біль у сухожиллях (тендиніто-подібні симптоми).

*Розлади з боку сечовидільної системи*

Нечасті: порушення функції нирок, у тому числі гостра ниркова недостатність.

*Загальні розлади.*

Нечасті: біль у грудях, астенія (слабкість).

Поодинокі: грипоподібні симптоми.

#### *Лабораторні показники*

Нечасті: підвищення рівня креатиніну в крові.

Поодинокі: підвищення рівня сечової кислоти в крові, підвищення рівня печінкових ферментів, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, зниження рівня гемоглобіну.

<sup>1</sup>У клінічному дослідженні PROFESS спостерігалась підвищена частота випадків сепсису при лікуванні телмісартаном порівняно з плацебо. Це явище може бути випадковим проявом або пов'язане з механізмом, дія якого на даний час невідома.

<sup>2</sup>Повідомлялися як часті у пацієнтів з контрольованим артеріальним тиском, які отримували лікування телмісартаном для зниження кардіоваскулярної захворюваності на додачу до стандартної терапії.

#### ***Передозування.***

Інформація про передозування препарату Прайтор® обмежена.

Найбільш вираженими симптомами передозування телмісартану були гіпотензія та тахікардія; також повідомлялося про брадикардію, непритомність, підвищення сироваткового креатиніну та гостру ниркову недостатність.

Телмісартан не видаляється з організму гемодіалізом. Пацієнтові слід перебувати під ретельним моніторингом, йому необхідно проводити симптоматичну і підтримуючу терапію. Лікування залежить від часу після передозування та тяжкості симптомів. Рекомендується викликати блювання і/або зробити промивання шлунку. При лікуванні передозування можна застосовувати активоване вугілля. Слід проводити частий моніторинг рівня сироваткових електролітів та креатиніну. Якщо виникає гіпотензія, пацієнтові слід перебувати у положенні лежачи та слід проводити відновлення балансу рідини і електролітів в організмі.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Антагоністи рецепторів ангіотензину II не застосовувати у період I триместру вагітності. Упродовж II і III триместрів вагітності застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протипоказане. При встановленні вагітності, лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II слід негайно припинити, і у разі необхідності слід розпочати альтернативну терапію.

Немає відповідних даних щодо застосування препарату Прайтор® у вагітним жінкам. Епідеміологічні дані, що свідчать про ризик тератогенності після впливу інгібіторів АПФ протягом I триместру вагітності, не були переконливими, проте не можна виключити невеликого зростання ризику. Хоча не існує контрольованих епідеміологічних даних щодо ризику застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II, подібні ризики можуть існувати для цього класу препаратів. При плануванні вагітності слід завчасно замінити препарат на інший антигіпертензивний засіб, який має встановлений профіль безпеки для застосування у період вагітності. Як відомо, застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом II і III триместрів викликає фетотоксичність у людей (порушення функції нирок, олігогідромніон, затримку окостеніння черепа) і неонатальну токсичність (ниркова недостатність, гіпотензія, гіперкаліємія).

Якщо антагоністи рецепторів ангіотензину II застосовувала пацієнтка упродовж II триместру вагітності, рекомендується ультразвукова перевірка функції нирок та кісток черепа плода.

Стан немовлят, матері яких приймали антагоністи рецепторів ангіотензину II, слід ретельно контролювати на наявність гіпотензії.

#### ***Годування груддю***

Оскільки немає інформації щодо застосування препарату Прайтор® у період годування груддю, не рекомендується його застосування і необхідно застосовувати альтернативні методи лікування зі встановленими профілями безпеки під час годування груддю, особливо під час годування новонародженого або недоношених немовлят.

У доклінічних дослідженнях не виявлено впливу телмісартану на фертильність чоловіків та жінок.

#### ***Діти.***

Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому не рекомендується застосування Прайтора® цієї категорії пацієнтів.

#### ***Особливості застосування.***

##### ***Печінкова недостатність***

Прайтор® не слід застосовувати пацієнтам з холестазом, обструктивними захворюваннями жовчної системи та тяжкою печінковою недостатністю, оскільки телмісартан в основному виводиться з жовчю. У пацієнтів із цими захворюваннями зменшується печінковий кліренс телмісартану. Слід з обережністю застосовувати препарат Прайтор® пацієнтам із печінковою недостатністю легкого та середнього ступеня.

### Реноваскулярна гіпертензія

Має місце ризик виникнення серйозної гіпотензії та ниркової недостатності у пацієнтів з двобічним стенозом ниркової артерії або стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки при лікуванні препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

### Ниркова недостатність та трансплантація нирки

При застосуванні препарату Прайтор<sup>®</sup> хворим з порушеннями функції нирок рекомендується періодично контролювати рівень калію та креатиніну у сироватці крові. Досвіду застосування препарату хворим після трансплантації нирок немає.

### Зменшення об'єму циркулюючої крові

Симптоматична гіпотензія, особливо після першої дози препарату, може виникнути у хворих зі зменшеним об'ємом циркулюючої крові або гіпонатріємією, що виникли внаслідок інтенсивної діуретичної терапії, дієти з обмеженням солі або діареї та блювання. Такі стани слід скоригувати перед застосуванням препарату. Перед початком лікування препаратом Прайтор<sup>®</sup> необхідно нормалізувати рівень натрію та об'єм внутрішньосудинної рідини.

### Інші стани, що супроводжуються стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

У хворих, тонус судин яких та функція нирок значною мірою залежать від активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад хворі з тяжкою застійною серцевою недостатністю або патологією нирок, включаючи стеноз ниркової артерії), лікування препаратами, які також впливають на цю систему, може спричинити гостру гіпотензію, гіперазотемію, олігурію або рідше гостру ниркову недостатність.

### Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Унаслідок інгібування ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у сприйнятливих пацієнтів, особливо при комбінації лікарських засобів, що впливають на цю систему, повідомлялося про розвиток гіпотензії, синкопальний стан, гіперкаліємію і зміни у функції нирок (у тому числі гостру ниркову недостатність). Зважаючи на це, подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (наприклад шляхом додавання інгібітора АПФ до терапії антагоністом рецепторів ангіотензину II), не рекомендується у пацієнтів з уже контрольованим артеріальним тиском і повинна обмежуватись індивідуально визначеними випадками при ретельному моніторингу функції нирок.

### Первинний альдостеронізм

Зазвичай пацієнти з первинним альдостеронізмом не реагують на антигіпертензивні препарати, що пригнічують ренін-ангіотензивну систему, тому призначати Прайтор<sup>®</sup> хворим у такому стані не рекомендується.

### Стеноз мітрального та аортального клапанів, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія

Як і при призначенні інших вазодилататорів, слід з обережністю призначати препарат хворим з мітральним та аортальним стенозом або обструктивною гіпертрофічною кардіоміопатією.

### Гіперкаліємія

Застосування препаратів, що впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, може викликати гіперкаліємію

У осіб літнього віку, у пацієнтів з нирковою недостатністю, хворих на діабет, у пацієнтів, які одночасно отримують інші препарати, що можуть підвищувати рівень калію/або у пацієнтів з інтеркурентними захворюваннями гіперкаліємія може виявитися летальною

Перед одночасним застосуванням медичних препаратів, що впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон, слід оцінити співвідношення користі та ризику

Основні фактори ризику гіперкаліємії, які слід прийняти до уваги

- цукровий діабет, ураження нирок, вік (>70 років);
- комбінація з одним чи кількома препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, та/або з харчовими добавками, які містять калій. Лікарські засоби або терапевтичні класи препаратів, що можуть провокувати гіперкаліємію, включають калійвмісні замінники солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензинових рецепторів II, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), гепарин, імуносупресанти (циклоспорин або такролімус), та триметоприм;
- інтеркурентні прояви, зокрема дегідратація гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз, погіршення функції нирок несподіване погіршення стану нирок (наприклад інфекційні хвороби), лізіс клітин (наприклад гостра ішемія кінцівок рабдоміоліз тяжка травма).

Рекомендується пильний контроль сироваткового калію у пацієнтів, які належать до групи ризику.

### Сорбін

1 таблетка препарату Прайтор<sup>®</sup> 40 мг містить 169 мг сорбіту, а Прайтор<sup>®</sup> 80-338 мг сорбіту, тому препарат не слід призначати хворим зі спадковою непереносимістю фруктози.

### Етнічні відмінності

Як було виявлено при призначенні інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, телмісартан та інші блокатори рецепторів ангіотензину менш ефективні для зниження артеріального тиску у людей негроїдної раси порівняно з представниками інших рас, можливо, тому, що рівень реніну у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією менший, ніж у представників інших рас.

#### Інші

Як і при застосуванні інших антигіпертензивних засобів, надмірне зниження артеріального тиску у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та ішемічною кардіопатією може призвести до розвитку інфаркту міокарда або інсульту.

#### Пацієнти, хворі на цукровий діабет

У пацієнтів, які отримують інсулін або протидіабетичні препарати, може виникнути гіпоглікемія. У цих пацієнтів потрібно контролювати рівень глюкози в крові, а також це слід врахувати при корекції дози інсуліну або протидіабетичних засобів.

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет з кардіоваскулярними ризиками (пацієнти, хворі на цукровий діабет з супутніми захворюваннями коронарних артерій) ризик розвитку інфаркту міокарда з летальним наслідком і раптової кардіоваскулярного летального наслідку може бути вищим при лікуванні антигіпертензивними препаратами, такими як антагоністи рецепторів ангіотензину II та інгібітори АПФ. У пацієнтів, хворих на цукровий діабет перебіг супутніх захворювань коронарних артерій може бути безсимптомним і тому вони можуть бути не діагностованими. Пацієнтів, хворих на цукровий діабет, слід ретельно обстежити, наприклад стресовим тестуванням для того, щоб виявити та лікувати супутні захворювання коронарних артерій до того, як призначити препарат.

#### Вагітність

У період вагітності не можна розпочинати лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II. Якщо продовження терапії не вважається вкрай необхідним для пацієнтки, яка планує вагітність, їй слід перейти на альтернативну антигіпертензивну терапію, яка має встановити профіль безпеки для застосування у період вагітності. При встановленні вагітності лікування антагоністами рецепторів ангіотензину II необхідно терміново припинити та, у разі необхідності, розпочати альтернативне лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

#### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Не проводилося жодних досліджень щодо встановлення впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Проте слід зауважити, що при застосуванні антигіпертензивної терапії інколи можуть виникати стани запаморочення або сонливості. Тому при необхідності керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами слід бути обережними та утриматися від вказаних дій до встановлення індивідуальної реакції на препарат.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

Як і інші лікарські засоби, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, телмісартан може викликати гіперкаліємію. Цей ризик може зростати при комбінуванні з іншими лікарськими засобами, які можуть також провокувати гіперкаліємію (калійвмісні замінники солі, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензинових рецепторів II, НПЗП (включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2), гепарин, імуносупресанти (циклоспорин або такролімус) та триметоприм).

Частота гіперкаліємії залежить від асоційованих факторів ризику. Ризик підвищується при застосуванні згаданих вище терапевтичних комбінацій. Цей ризик особливо високий при комбінуванні із калійзберігаючими діуретиками та замінниками солі, що містять калій. Поєднання, наприклад, з інгібіторами АПФ або НПЗП, створює менший ризик за умови суворого дотримання застережень при застосуванні.

*Одночасне застосування не рекомендується*

Із калійзберігаючими діуретиками або харчовими добавками, які містять калій

Антагоністи ангіотензинових рецепторів II, такі як телмісартан, зменшують втрату калію, що її викликають діуретики. Калійзберігаючі діуретики, такі як спіролактон, еплеренон, тріамтерен або амілорид, харчові добавки, які містять калій або калійвмісні замінники солі, можуть призводити до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо показане одночасне застосування внаслідок діагностованої гіпокаліємії, ці препарати слід застосовувати з обережністю з частим контролем сироваткового калію.

#### Із літієм

При одночасному застосуванні літію з інгібіторами АПФ та антагоністами рецепторів ангіотензину II, включаючи телмісартан, відзначалось оборотне підвищення концентрації літію у сироватці та токсичність. Якщо застосування такої комбінації є необхідним, рекомендується ретельний контроль рівнів літію у сироватці крові.

*Одночасне застосування, що вимагає обережності*

#### Нестероїдні протизапальні препарати

НПЗП (наприклад ацетилсаліцилова кислота у дозах, призначених для лікування запальних процесів, інгібітори ЦОГ-2 та неселективні НПЗП) можуть знижувати антигіпертензивний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II.

У деяких пацієнтів із порушеннями функції нирок (наприклад у пацієнтів із дегідратацією чи у пацієнтів літнього віку із порушеннями ниркової функції) одночасне застосування антагоністів рецепторів ангіотензину II та засобів, що пригнічують циклооксигеназу, може призвести до подальшого погіршення ниркової функції, включаючи можливу гостру ниркову недостатність, яка зазвичай є оборотною. Тому таку комбінацію слід застосовувати обережно, особливо особам літнього віку. Пацієнтам слід отримувати адекватну кількість рідини, слід зважити можливість контролю ниркової функції після початку одночасного лікування і періодично після його закінчення.

В одному дослідженні одночасне застосування телмісартану та раміприлу призвело до підвищення в 2,5 рази  $AUC_{0-24}$  та  $C_{max}$  для раміприлу та раміприлату. Клінічне значення такого явища невстановлене.

#### Діуретики (тіазидні або петльові)

Попереднє лікування високими дозами діуретиків, такими як фуросемід (петльовий діуретик) та гідрохлоротіаз (тіазидний діуретик) може призвести до дегідратації та ризику розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування телмісартаном.

*Що слід враховувати при одночасному застосуванні*

#### Інші антигіпертензивні препарати

Ефект телмісартану – зниження артеріального тиску – може зростати при його одночасному застосуванні з іншими антигіпертензивними препаратами.

На підставі фармакологічних властивостей можна очікувати, що такі лікарські засоби можуть спричинити гіпотензивні ефекти всіх антигіпертензивних препаратів, включаючи телмісартан: баклофен, аміфостин. Також ортостатичну гіпотензію можуть загострювати алкоголь, барбітурати, наркотики або антидепресанти.

#### Кортикостероїди (системне застосування)

Зниження антигіпертензивного ефекту.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Телмісартан є пероральним специфічним антагоністом рецепторів ангіотензину II (тип AT<sub>1</sub>). З високою спорідненістю телмісартан заміщує ангіотензин II у місцях його зв'язування з різновидом AT<sub>1</sub> рецепторів, через які опосередковується дія ангіотензину II. Телмісартан селективно зв'язується з AT<sub>1</sub> рецептором на тривалий час, не маючи навіть часткового агоністичного впливу на нього.

Телмісартан не має спорідненості з іншими рецепторами, включаючи AT<sub>2</sub>-рецептори та інші AT-рецептори. Функціональна роль цих рецепторів не з'ясована, як і ефект їх можливої стимуляції ангіотензином II, рівні якої підвищуються телмісартаном. Телмісартан зменшує рівень альдостерону у плазмі крові, не блокує іонні канали та не знижує рівень реніну у плазмі крові. Він не призводить до інгібування ангіотензин-конвертуючого ферменту (кінінази II), ферменту, який також розкладає брадикінін. Через це зрозуміло, не очікується побічної опосередкованої брадикініном.

У людини доза у 80 мг телмісартану майже повністю гальмує спричинене ангіотензином II підвищення артеріального тиску. Інгібіторний ефект триває більше доби і відзначається до 48 годин.

Після першого застосування гіпотензивна дія препарату проявляється поступово упродовж 3 годин.

Максимальне зниження артеріального тиску зазвичай досягається через 4-8 тижнів після початку лікування телмісартаном і зберігається при довготривалій терапії.

Антигіпертензивний ефект постійно зберігається протягом 24 годин після прийому однієї дози, включаючи останні 4 години перед наступним прийомом, як було показано при амбулаторному вимірюванні артеріального тиску. Це було підтверджено у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Відзначений дозозалежний ефект щодо систолічного артеріального тиску, проте дані щодо діастолічного тиску суперечливі. У пацієнтів із гіпертензією телмісартан знижує як систолічний, так і діастолічний тиск, не впливаючи на частоту пульсу.

У порівняльних клінічних дослідженнях з іншими класами антигіпертензивних препаратів (амлодипіном, атенололом, еналоприлом, гідрохлоротіазидом та лізиноприлом) було продемонстровано рівноцінну антигіпертензивну ефективність телмісартану.

При раптовій перерві у лікуванні телмісартаном артеріальний тиск протягом кількох днів поступово повертається до показників, які були до лікування, без розвитку зворотної гіпертензії.

За даними клінічних досліджень, випадки сухого кашлю спостерігалися значно рідше при лікуванні телмісартаном, ніж при лікуванні інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту.

#### Профілактика серцево-судинних захворювань

У дослідженні ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) порівнювались ефекти телмісартану, раміприлу та комбінації телмісартан-раміприл на результати лікування серцево-судинних захворювань у 25620 пацієнтів віком 55 років і старше, з ішемічною хворобою серця, інсультом, транзиторною ішемічною атакою, захворюванням периферичних артерій в анамнезі або діабетом II типу, що супроводжується ураженнями органів-мішеней (наприклад ретинопатією, гіпертрофією лівого шлуночка, макро- чи мікроальбумінурією). Ці пацієнти належали до групи ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Пацієнтів рандомізували в одну з таких трьох груп лікування: телмісартан 80 мг ( $n=8542$ ), раміприл 10 мг ( $n=8576$ ), або комбінація телмісартану 80 мг та раміприлу 10 мг ( $n=8502$ ). Середня тривалість спостереження становила 4,5 року.

Ефект телмісартану був аналогічний до ефекту раміприлу щодо зниження первинної комбінованої кінцевої точки відносно летального наслідку, спричиненого серцево-судинним захворюванням, інфаркту міокарда без летального наслідку, інсульту без летального наслідку або госпіталізації з приводу застійної серцевої недостатності. Частота первинної кінцевої точки була подібною у групі телмісартану (16,7 %) та раміприлу (16,7 %). Співвідношення ризиків для телмісартану порівняно з раміприлом становило 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10,  $p$  (відсутність переваг) = 0,0019 при граничному значенні 1,13). Показник летальності з усіх причин становив 11,4 % та 11,8 % відповідно для пацієнтів, які отримували телмісартан та раміприл.

Телмісартан показав однакоvu з раміприлом ефективність по відношенню до попередньо визначеної вторинної кінцевої точки (летального наслідку, спричиненого серцево-судинним захворюванням, інфаркту міокарда без летального наслідку, та інсульту без летального наслідку) [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08),  $p$  (відсутність переваг) = 0,0004], первинної кінцевої точки у референтному дослідженні HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), яке вивчало ефект раміприлу порівняно з плацебо.

У ході дослідження TRANSCEND пацієнти з непереносимістю АПФ-І були рандомізовані у групу телмісартану 80 мг ( $n=2954$ ) або плацебо ( $n=2972$ ), причому інші критерії включення були такими ж, як і в дослідженні ONTARGET. Обидва препарати застосовували додатково до стандартного лікування.

Середня тривалість спостереження становила 4 роки і 8 місяців. Не було виявлено жодної значимої різниці у частоті первинної комбінованої кінцевої точки (летальний наслідок, спричинений серцево-судинним захворюванням, інфаркт міокарда без летального наслідку, інсульт без летального наслідку або госпіталізація з приводу застійної серцевої недостатності) [15,7 % для телмісартану та 17 % у групі плацебо, з відносним ризиком 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05,  $p = 0,22$ )]. Існують докази переваги телмісартану порівняно з плацебо для попередньо визначеної вторинної комбінованої кінцевої точки летального наслідку, спричиненої серцево-судинним захворюванням, інфаркту міокарда без летального наслідку, та інсульту без летального наслідку [0,85 (95 % CI 0,76 – 1,00,  $p = 0,048$ )]. Були відсутні докази переваги відносно летальності від серцево-судинного захворювання (відносний ризик 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Кашель та ангіоневротичний набряк відзначали рідше у пацієнтів, які отримували телмісартан, порівняно з пацієнтами, які приймали раміприл. Тоді як артеріальну гіпотензію частіше відзначали у пацієнтів, які приймали телмісартан.

Комбінація телмісартану з раміприлом не була ефективнішою порівняно з застосуванням одного телмісартану або раміприлу. При комбінації препаратів летальність від серцево-судинних захворювань та летальність з усіх причин були вищими у кількісному відображенні. У групі комбінації препаратів частота гіперкаліємії, ниркової недостатності та непритомності була значно вищою. Зважаючи на це, для цієї популяції застосування комбінації телмісартану та раміприлу не рекомендується.

У дослідженні PROFESS («Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes») у пацієнтів віком 50 років і старше, які нещодавно перенесли інсульт, для телмісартану порівняно з плацебо відзначали вищу частоту сепсису – 0,7 % проти 0,49 % [відносний ризик 1,43 (95 % довірчий інтервал 1,00-2,06)]. Частота летальних випадків сепсису була вищою у пацієнтів, які приймали телмісартан (0,33 %), порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо (0,16 %) [відносний ризик 2,07 (95 % довірчий інтервал 1,14 – 3,76)]. Зазначене підвищення частоти сепсису, асоційоване із прийомом телмісартану, може бути або випадковим, або пов'язане з механізмом, дія якого ще не встановлена.

#### *Доклінічні дані про безпеку*

У доклінічних дослідженнях безпеки експозиційні дози, які відповідають клінічному терапевтичному діапазону, викликали зниження еритроцитарних параметрів (кількості еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту), зміни ниркової гемодинаміки (підвищення азоту крові, сечі, та креатиніну), а також підвищення сироваткового калію тварин з нормальним артеріальним тиском. У собак спостерігали дилатацію ниркових каналів та їх атрофію. Також у щурів та собак відзначали ураження слизової шлунку (ерозії, виразки або запалення). Такі фармакологічно опосередковані небажані ефекти, відомі з доклінічних досліджень як інгібітори ферментів, що перетворюють ангіотензин, так і антагоністи ангіотензинових рецепторів II, можна було попередити лише шляхом орального введення фізіологічного розчину.

В обох видах спостерігали підвищену активність плазматичного реніну та гіпертрофію/гіперплазію ниркових юкстагломерулярних клітин. Такі зміни, а також класовий ефект інгібіторів ферментів, що перетворюють ангіотензин та інші антагоністи ангіотензинових рецепторів II, не мають клінічної значимості.

Свідчення тератогенного ефекту відсутні. Проте дослідження у тварин вказують на небезпечний потенціал телмісартану у відношенні постнатального розвитку потомства, такий як зниження ваги тіла, більш пізнє розкриття очей, та вищу смертність.

У дослідженнях *in vitro* були відсутні ознаки мутагенності та значимої кластогенної активності. У щурів та мишей не відмічали ознак канцерогенності.

#### *Фармакокінетика.*

Телмісартан швидко абсорбується, але кількість препарату, що абсорбується, неоднакова. Середня абсолютна біодоступність телмісартану становить приблизно 50 %.

При застосуванні телмісартану з їжею зменшується площа під кривою концентрація/час (AUC) для телмісартану від приблизно 6 % (доза 40 мг) до приблизно 19 % (доза 160 мг). Через 3 години після прийому концентрація у плазмі стає такою ж, як і при застосуванні телмісартану без їжі.

Вважається, що незначне зниження AUC не знижує терапевтичну ефективність препарату.

Телмісартан значною мірою зв'язується з білками плазми (понад 99,5 %), головним чином з альбумінами та альфа-1-кислим глікопротеїном. Середній об'єм розподілу ( $V_d$ ) у стані рівноваги становить приблизно 500 л. Телмісартан метаболізується шляхом кон'югації у глюкуронід, який не має фармакологічної активності.

Телмісартан характеризується біекспоненціальною фармакокінетичною кривою з термінальним періодом напіввиведення понад 20 годин. Максимальна концентрація у плазмі ( $C_{\text{макс}}$ ) та меншою мірою площа під кривою «концентрація/час» (AUC), зростає непропорційно до дози. При застосуванні телмісартану у рекомендованих дозах клінічно вагомої акумуляції не виявлено.

Після перорального (та внутрішньовенного) введення телмісартан майже повністю виділяється з калом, головним чином у незміненому вигляді.

Кумулятивна екскреція з сечею становить менше 1 % прийнятої дози. Загальний кліренс із плазми ( $Cl_{\text{tot}}$ ) високий (приблизно 1000 мл/хв) порівняно з потоком крові через печінку (приблизно 1500 мл/хв).

#### *Стать*

Спостерігалася різниця у плазмових концентраціях залежно від статі, причому  $C_{\text{макс}}$  AUC у 3 і 2 рази вищі, відповідно, у жінок порівняно з чоловіками.

#### *Хворі літнього віку*

Фармакокінетичних особливостей немає.

#### *Ниркова недостатність*

У пацієнтів з нирковою недостатністю на діалізі спостерігалися нижчі плазмові концентрації. Телмісартан значною мірою зв'язується з білками плазми у хворих із нирковою недостатністю, тому не може бути видалений при діалізі. Період напіввиведення у цієї групи пацієнтів не змінюється.

#### *Печінкова недостатність*

У цієї групи пацієнтів абсолютна біодоступність збільшується майже до 100 %, період напіввиведення не змінюється.



**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білого або майже білого кольору довгасті таблетки з маркуванням з одного боку 51Н (40 мг) або 52Н (80 мг).

**Термін придатності.**

4 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С.

**Упаковка.**

7 таблеток у блістері. По 2 або по 4 блістери разом з інструкцією поміщають у картонну коробку.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.** Bayer Pharma AG, Germany/БайерФарма АГ, Німеччина.

**Місцезнаходження.** Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина/Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368, Leverkusen, Germany.