CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tezeo, 40 mg, tabletki
Tezeo, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tezeo, 40 mg, tabletki:
każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
każda tabletka zawiera 162,20 mg sorbitolu (E420).

Tezeo, 80 mg, tabletki:
każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:
każda tabletka zawiera 324,40 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.
Tezeo, 40 mg, tabletki: Białawe do żółtawych, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki, z linią podziału po obydwu stronach, o długości około 12 mm, szerokości około 6 mm i grubości 3,2 – 3,8 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.
Tezeo, 80 mg, tabletki: Białawe do żółtawych, z wytłoczeniem „80” po jednej stronie, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki, o długości około 16 mm, szerokości około 8 mm i grubości 4,2 – 4,8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze
Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym
Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych z:
- jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego
Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka wynosi 40 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów wystarczająca może być dawka dobowa 20 mg. Dawkę 20 mg można uzyskać dzieląc tabletkę 40 mg wzdłuż linii podziału. W przypadku, gdy nie zostanie osiągnięta pożądana wartość ciśnienia

tętniczego, dawka telmisartanu może być zwiększona maksymalnie do 80 mg raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można również zastosować w leczeniu skojarzonym z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd, wykazujący z telmisartanem addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze. W przypadku rozważania zwiększenia dawki, należy mieć na uwadze, że maksymalne działanie hipotensyjne osiągane jest zazwyczaj po okresie od czterech do ośmiu tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym
Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie stwierdzono, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.
Zaleca się uważną kontrolę ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności dostosowania dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializoterapii jest ograniczone. U pacjentów tych zalecane jest stosowanie mniejszej dawki początkowej wynoszącej 20 mg (patrz punkt 4.4). Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.
Jednoczesne stosowanie telmisartanu i aliskirenu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Tezeo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka nie może być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Tezeo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 oraz 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Tabletki Tezeo należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem do zastosowania lub zastosowaniem produktu leczniczego
Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

Tezeo 40 mg, tabletki
Tabletki Tezeo 40 mg można podzielić za pomocą rozdzielacza tabletek lub naciskając lub łamiąc je w linii nacięcia za pomocą rąk (ręce muszą być zawsze czyste i suche). Niewykorzystaną połowę tabletki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu i można jej użyć w następnej dawce (patrz punkty 6.4 i 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zwężenie dróg żółciowych
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tezeo z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II w okresie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie jest uważana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki hipotensyjne obniżające ciśnienie, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży, leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy niezwłocznie przerwać i w razie konieczności zastąpić innym leczeniem (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby
Produkt leczniczy Tezeo jest wydalany głównie z żółcią, z tego względu produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z zastojem żółci, zwężeniem dróg żółciowych lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Możliwe jest zmniejszenie klirensu wątrobowego telimisartanu u tych pacjentów. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Tezeo u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki
Podczas stosowania produktu leczniczego Tezeo u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zalecane jest okresowe kontrolowanie stężeń potasu i kreatyniny w surowicy. Brak jest doświadczenia dotyczącego stosowania telmisartanu u pacjentów po niedawnym przeszczepie nerki.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej
U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu, spowodowanymi intensywnym leczeniem moczopędnym, ograniczeniem spożycia soli w diecie, biegunką lub wymiotami może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Tezeo. Zaburzenia należy wyrównać przed podaniem telmisartanu. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem telmisartanu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron
Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkt 4.3).
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone system) poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest bezwzględnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być uważnie monitorowane.
U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależne są w głównej mierze od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub w przebiegu chorób nerek, włącznie ze zwężeniem tętnicy nerkowej), stosowanie leków, takich jak telmisartan, wpływających na ten układ wiąże się z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, oligurii lub, rzadko, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Hiperaldosteronizm pierwotny
U pacjentów z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie brak jest odpowiedzi klinicznej na leczenie przeciwnadciśnieniowe produktami leczniczymi działającymi hamująco na układ renina angiotensyna-aldosteron. Z tego powodu w tych przypadkach nie zaleca się stosowania telmisartanu.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca
Podobnie jak w przypadku innych leków działających rozszerzająco na naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub z przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Pacjenci z cukrzycą leczeni insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi
U tych pacjentów w czasie leczenia telmisartanem może występować hipoglikemia. Dlatego też, u tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie stężenia glukozy we krwi. Może być konieczne dostosowanie dawki insuliny lub leku przeciwcukrzycowego.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Hiperkaliemia
Stosowanie leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.
U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów leczonych jednocześnie innymi produktami leczniczymi mogącymi zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów z chorobami współistniejącymi, incydenty hiperkaliemii mogą powodować zgon.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym stosowaniu leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to:
- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat).
- Jednoczesne stosowanie jednego lub kilku leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub klasy terapeutyczne produktów leczniczych, mogące prowadzić do hiperkaliemii to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ włącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym.
- Stany współistniejące, szczególnie odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, gwałtowne pogorszenie czynności nerek (np. na

skutek chorób zakaźnych), liza komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rabdomiolizie, rozległym urazie).

U pacjentów z grup ryzyka zalecane jest dokładne monitorowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne
Tak jak zaobserwowano w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują wyraźnie mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej w porównaniu do osób innych ras, prawdopodobnie ze względu na większą częstość występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca, może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

Tezeo, 40 mg, tabletki
Ten produkt leczniczy zawiera 162,2 mg sorbitolu w każdej tabletce.
Tezeo, 80 mg, tabletki
Ten produkt leczniczy zawiera 324,4 mg sorbitolu w każdej tabletce.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy (ang. Hereditary fructose intolerance, HFI) nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (układ RAA)
Podawanie telmisartanu w skojarzeniu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4).
Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).
Tak jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, również telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może ulec zwiększeniu w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ włącznie z selektywnymi inhibitorami COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym.

Wystąpienie hiperkaliemii zależy od obecności towarzyszących czynników ryzyka. Ryzyko zwiększa się w przypadku leczenia skojarzonego wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Jest ono szczególnie duże w przypadku jednoczesnego stosowania diuretyków oszczędzających potas oraz

spożywania substytutów soli zawierających potas. Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ obarczone jest mniejszym ryzykiem, pod warunkiem ścisłego przestrzegania środków ostrożności.

Digoksyna
Gdy telmisartan podawano jednocześnie z digoksyną zaobserwowano wzrost maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (średnio o 49%) i stężenia minimalnego (średnio o 20%). Podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawki i zaprzestawania leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny aby utrzymywać je w zakresie stężeń terapeutycznych.

Niezalecane jednoczesne stosowanie
Diuretyki oszczędzające potas lub suplementy potasu
Antagoniści receptora angiotensyny II, do grupy których należy telmisartan, osłabiają utratę potasu indukowaną przez diuretyki. Diuretyki oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą wywoływać istotne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli ze względu na występowanie udokumentowanej hipokaliemii wskazane jest ich jednoczesne stosowanie, należy zachować ostrożność i często monitorować stężenie potasu w surowicy.

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami konwertazy angiotensyny oraz z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym z telmisartanem, zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i wzrost jego toksyczności. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie, zaleca się monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności
Niesteroidowe leki przeciwzapalne
Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy stosowany w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie hipotensyjne antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniem czynności nerek) jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i inhibitorów cyklooksygenazy może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym także do ostrej niewydolności nerek, zwykle o charakterze odwracalnym. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów, a także rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i następnie okresowo.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości AUC_{0-24} i C_{max} rampilrylu i rampirylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

Leki moczopędne (diuretyki tiazydowe lub pętlowe)
Wcześniejsze leczenie z zastosowaniem dużych dawek diuretyków, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy), może powodować zmniejszenie objętości krwi i ryzyko wystąpienia niedociśnienia po rozpoczęciu leczenia telmisartanem.

Należy wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania
Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Jednocześnie stosowane inne leki przeciwnadciśnieniowe mogą nasilać działanie hipotensyjne telmisartanu.
Spodziewane jest nasilenie hipotensyjnego działania wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, włącznie z telmisartanem przez następujące produkty lecznicze, ze względu na właściwości farmakologiczne tych produktów: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne mogą potęgować: alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (do stosowania ogólnego)
Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania telmisartanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, ta klasa leków może wiązać się z podobnym ryzykiem. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki hipotensyjne, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy niezwłocznie przerwać i w razie konieczności zastąpić innym leczeniem.

Wiadomo, że stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje szkodliwe działanie na płód ludzki (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3). W przypadku stosowania antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest wykonanie badania ultrasonograficznego czynności nerek i czaszki. Noworodki, których matki w czasie ciąży stosowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy uważnie obserwować ze względu na prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ze względu na brak dostępnych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Tezeo podczas karmienia piersią nie jest zalecane jego stosowanie w tym okresie. Zaleca się stosowanie alternatywnego leczenia lekiem o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność
W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę, że w trakcie leczenia przeciwnadciśnieniowego produktem leczniczym takim jak Tezeo mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadko występujące reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (od ≥1/10 000 do <1/1000) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania telmisartanu była zwykle porównywalna do placebo

(41,4% vs. 43,9%) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie była zależna od dawki i nie wykazywała korelacji z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów. Profil bezpieczeństwa stosowania telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Poniżej zebrano działania niepożądane z badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zebrane z trzech długoterminowych badań klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem przez okres do 6 lat w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, z zastosowaniem następującego podziału: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100, < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000, < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000, < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Niezbyt często: zakażenia dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok
Rzadko: posocznica, w tym zakończona zgonem[1]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: niedokrwistość
Rzadko: eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: hiperkaliemia
Rzadko: hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: bezsenność, depresja
Rzadko: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: omdlenie
Rzadko: senność

Zaburzenia oka
Rzadko: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca
Niezbyt często: bradykardia
Rzadko: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie[2], niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
Niezbyt często: duszność, kaszel
Bardzo rzadko: śródmiąższowa choroba płuc[4]

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty
Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby[3]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: świąd, nadmierne pocenie się, wysypka
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko: ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, osłabienie
Rzadko: objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne
Niezbyt często: zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu
Rzadko: zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

[1,2,3,4] Szczegółowy opis, patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych".

Opis wybranych działań niepożądanych
Posocznica
W badaniu PRoFESS (ang. Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes) obserwowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w grupie leczonej telmisartanem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Może to być przypadkowa obserwacja, ale może być też związana z obecnie nieznanym mechanizmem (patrz również punkt 5.1).

Niedociśnienie
To działanie niepożądane było zgłaszane jako częste u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym leczonych telmisartanem dodanym do standardowej terapii w celu zmniejszenia częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych.

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby
Większość przypadków nieprawidłowej czynności i zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. W populacji japońskiej istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Śródmiąższowa choroba płuc
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc czasowo związanej z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
Po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy
Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek.

Leczenie
Telmisartan nie jest usuwany za pomocą hemodializy. Konieczne jest dokładne monitorowanie pacjenta, należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od momentu przyjęcia produktu leczniczego oraz od ciężkości objawów. Zalecanym postępowaniem jest wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania przydatne może być użycie węgla aktywnego. Należy często monitorować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i niezwłocznie uzupełnić sole i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna,
Antagoniści angiotensyny II, standard;
Kod ATC: C09CA07

Mechanizm działania
Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). Telmisartan, z bardzo dużym powinowactwem, wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, odpowiedzialnym za znany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1. Telmisartan selektywnie wiąże się z receptorem AT_1, a połączenie to jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa wobec innych receptorów, w tym do receptora typu AT_2 oraz innych mniej poznanych typów receptora AT. Rola czynnościowa tych receptorów nie jest znana, podobnie jak możliwe skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Osoczowe stężenia aldosteronu zmniejszają się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie wykazuje działania blokującego wobec kanałów jonowych u ludzi. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), która jest enzymem odpowiedzialnym również za rozkład bradykininy. Nie należy się więc spodziewać nasilenia działań niepożądanych uwarunkowanych działaniem bradykininy.

U ludzi dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywoływany działaniem angiotensyny II. Działanie hamujące utrzymuje się przez 24 godziny i jest mierzalne nawet do 48 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu, działanie hipotensyjne pojawia się stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego osiągane jest z reguły po upływie 4 do 8 tygodni od momentu rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się podczas długotrwałego leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie przez 24 godziny po podaniu oraz obejmuje ostatnie 4 godziny przed przyjęciem kolejnej dawki. Potwierdzone to jest stosunkiem wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego niezmiennie osiągającym wartość wiekszą niż 80% po podaniu telmisartanu w dawkach 40 mg i 80 mg, obserwowanym w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych.

W przypadku skurczowego ciśnienia tętniczego (ang. Systolic Blood Pressure - SBP) występuje widoczna zależność czasu powrotu do wartości wyjściowej od dawki. W przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego (ang. Diastolic Blood Pressure - DBP) dane te są niejednoznaczne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym telmisartan obniża zarówno skurczowe, jak i rozkurczowe ciśnienie tętnicze, bez wpływu na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i natriuretycznego w działaniu hipotensyjnym produktu leczniczego dotychczas nie został określony. Skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego telmisartanu jest porównywalna z produktami reprezentującymi inne klasy produktów leczniczych przeciwnadciśnieniowych (co wykazano w badaniach klinicznych, służących porównaniu telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

Po nagłym przerwaniu leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze krwi w ciągu kilku dni stopniowo powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez wyraźnego zjawiska nadciśnienia z odbicia.

Na podstawie badań klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego stwierdzono, że występowanie suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem było znacząco mniejsze niż u pacjentów przyjmujących inhibitory konwertazy angiotensyny.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu **ONTARGET** (ang. **ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipryl 10 mg (n = 8 576), leczenie skojarzone telmisartanem 80 mg i ramiprylem 10 mg (n = 8 502), a następnie byli obserwowani przez okres średnio 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 [97,5% CI 0,93 – 1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13]. Współczynnik

śmiertelności ogólnej wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonemu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (ang. The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND (ang. **T**elmisartan **R**andomised **A**ssessme**N**t **S**tudy) pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych co w badaniu ONTARGET kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n = 2 954) lub placebo (n = 2 972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PRoFESS z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, z niedawno przebytym udarem, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w grupie stosującej telmisartan w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, 0,70% vs. 0,49% [ryzyko względne 1,43 (95% przedział ufności 1,00–2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [ryzyko względne 2,07 (95% przedział ufności 1,14–3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane nieznanym obecnie mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.
Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.
Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry czynności nerek i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych

leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.
Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności telmisartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Działanie hipotensyjne telmisartanu badano u 76 pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat z nadciśnieniem tętniczym, w większości byli to pacjenci z nadwagą (masa ciała ≥ 20 kg i ≤ 120 kg, średnia masa ciała 74,6 kg). U tych pacjentów oceniano działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi dwóch dawek telmisartanu: 1 mg/kg mc. (n = 29 leczonych) lub 2 mg/kg mc. (n = 31 leczonych) przez cztery tygodnie leczenia. Przed włączeniem do badania nie diagnozowano pacjentów pod kątem obecności wtórnego nadciśnienia tętniczego. U niektórych pacjentów w badaniu stosowano większe dawki telmisartanu niż dawki zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych – osiągano dawkę dobową zbliżoną do dawki 160 mg, która była badana w dorosłej populacji pacjentów.
Po uwzględnieniu wpływu wieku na wyniki średnia redukcja skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP) w porównaniu do stanu wyjściowego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła: -14,5 (1,7) mmHg w grupie otrzymującej telmisartan w dawce 2 mg/kg mc., -9,7 (1,7) mmHg w grupie otrzymującej telmisartan w dawce 1 mg/kg mc. oraz -6,0 (2,4) w grupie przyjmującej placebo. W przypadku rozkurczowego ciśnienia tętniczego (DBP) skorygowana redukcja w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła odpowiednio: -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg oraz -3,5 (2,1) mmHg. Obserwowane w badaniu średnie redukcje były zależne od dawki. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania telmisartanu uzyskane z tego badania przeprowadzonego wśród pacjentów w wieku 6 do <18 lat wydają się być zasadniczo podobne do danych uzyskanych wśród osób dorosłych. Nie oceniono bezpieczeństwa długotrwałego stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży. Obserwowane w tej populacji pacjentów zwiększenie liczby eozynofili nie zostało stwierdzone u dorosłych, a jego istotność i znaczenie kliniczne nie są znane.
Powyższe dane kliniczne nie są wystarczające do ustalenia skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania telmisartanu w populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Telmisartan wchłaniany jest szybko, chociaż w różnym stopniu. Średnia bezwzględna biodostępność telmisartanu wynosi około 50%. Jeśli telmisartan przyjmowany jest z posiłkiem, pole pod krzywą zależności stężenia telmisartanu w osoczu od czasu ($AUC0_{-\infty}$) zmniejsza się w przybliżeniu o 6% (dla dawki 40 mg) do około 19% (dla dawki 160 mg). Stężenia w osoczu są podobne przez pierwsze 3 godziny po podaniu, bez względu na to czy telmisartan przyjmowany był z posiłkiem, czy bez.

Dystrybucja
Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), głównie z albuminą i kwaśną alfa-1 glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Metabolizm
Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych. Tak powstały metabolit nie wykazuje aktywności farmakologicznej.

Wydalanie
Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu charakteryzuje krzywa wykładnicza z okresem półtrwania > 20 godzin. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) , a w mniejszym stopniu także pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC), zwiększają się nieproporcjonalnie do dawki.
Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, co nie miało znaczącego wpływu na skuteczność.
Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan wydalany jest prawie całkowicie z kałem, głównie w postaci niezmienionej. Całkowite wydalanie z moczem wynosi < 1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Liniowość/nieliniowość
Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno prowadzić do zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Nie ma zależności liniowej między dawkami, a stężeniem w osoczu. Wartości C_{max} i w mniejszym stopniu AUC wzrastają nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Szczególne grupy pacjentów
Dzieci i młodzież
Farmakokinetyka dwóch dawek telmisartanu u pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat, z nadciśnieniem tętniczym (n = 57) była oceniana jako drugorzędowy cel wcześniej opisanego badania. W tym celu stosowano telmisartan w dawce 1 mg/kg mc. lub 2 mg/kg mc. przez cztery tygodnie leczenia. Ocena farmakokinetyki obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz zbadanie różnic zależnych od grup wiekowych. Chociaż badanie to było za małe do pełnej oceny farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyniki są zasadniczo zgodne z wynikami osób dorosłych i potwierdzają nieliniową zależność dla telmisartanu, zwłaszcza w przypadku zależności stężenia maksymalnego w osoczu (C_{max}) od dawki.

Płeć
Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Osoby w podeszłym wieku
Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do pacjentów młodszych niż 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej lub z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia telmisartanu w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie obserwowano mniejsze stężenie w osoczu. Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza w przypadku niewydolności nerek i nie może być usunięty poprzez dializę. Okres półtrwania nie ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie bezwzględnej biodostępności prawie do 100%. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ekspozycja odpowiadająca zakresowi dawek terapeutycznych powodowała zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu, mocznika i kreatyniny we krwi), a także zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów obserwowano poszerzenie kanalików

nerkowych z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów zaobserwowano również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia lub zmiany zapalne). Tym działaniom niepożądanym, wynikającym z działania farmakologicznego, znanym z badań przedklinicznych z zastosowaniem zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.
U obydwu gatunków obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza oraz przerost/rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego nerek. Zmiany te, również jako typowe dla działania inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, nie wydają się mieć znaczenia klinicznego.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne produktu leczniczego, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

Nie wykazano działania mutagennego i znaczącego działania klastogennego w badaniach *in vitro* oraz działania rakotwórczego w badaniach na myszach i szczurach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Meglumina
Sorbitol (E420)
Sodu wodorotlenek
Powidon (K 25)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Tezeo 40 mg, tabletki
W przypadku, gdy tabletka Tezeo 40 mg jest przedzielona na pół, należy umieścić nieużywaną połówkę tabletki w otwartej komórce blistra i przechowywać w oryginalnym pudełku papierowym (maksymalnie przez 1 dzień).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 28, 30, 56 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem.

Tezeo 40 mg, tabletki
Tabletki Tezeo 40 mg można podzielić za pomocą rozdzielacza tabletek lub naciskając lub łamiąc je w linii nacięcia za pomocą rąk (ręce muszą być zawsze czyste i suche).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tezeo, 40 mg: 17450
Tezeo, 80 mg: 17451

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 listopada 2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 czerwca 2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01/2025