CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Toptelmi, 40 mg, tabletki
Toptelmi, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 40 mg
Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu (*Telmisartanum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 153,381 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej i laktozy jednowodnej) oraz 1,94 mg (0,084 mmol) sodu (w postaci sodu wodorotlenku).

Tabletki 80 mg
Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu (*Telmisartanum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każda tabletka zawiera 306,761 mg laktozy (w postaci laktozy bezwodnej i laktozy jednowodnej) oraz 3,88 mg (0,169 mmol) sodu (w postaci sodu wodorotlenku).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki 40 mg
Biała, podłużna, gładka tabletka z nacięciem po jednej stronie i wyciśniętym symbolem „40” po drugiej stronie.
Tabletka ma 11,5-11,8 mm długości i 6,4-6,8 mm szerokości.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Tabletki 80 mg
Biała, podłużna, gładka tabletka z nacięciem po jednej stronie i wyciśniętym symbolem „80” po drugiej stronie.
Tabletka ma 14,7-15,0 mm długości i 8,2-8,6 mm szerokości.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze
Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym
Zmniejszenie zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów:
- z objawową chorobą sercowo-naczyniową ze zmianami miażdżycowymi i zakrzepowymi (z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu lub chorobą tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- z cukrzycą typu 2 i udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego
Zwykle skuteczna dawka wynosi 40 mg raz na dobę. U niektórych pacjentów korzystne działanie może mieć już dawka dobowa 20 mg. W przypadkach, gdy nie uzyska się docelowego ciśnienia tętniczego, dawkę telmisartanu można zwiększać maksymalnie do 80 mg raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można stosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi (tj. hydrochlorotiazyd), które, jak wykazano, zwiększają przeciwnadciśnieniowe działanie telmisartanu. Jeśli rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba pamiętać, że maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe uzyskuje się na ogół w ciągu 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym
Zalecana dawka wynosi 80 mg raz na dobę. Nie wiadomo, czy telmisartan w dawkach mniejszych niż 80 mg skutecznie zmniejsza zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych.
Zaleca się ścisłe kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi na początku stosowania telmisartanu w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych i w razie konieczności odpowiednie dostosowanie dawek hipotensyjnych produktów leczniczych.

Zaburzenia czynności nerek
Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub poddawanych hemodializie jest ograniczone. U tych pacjentów zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej (20 mg), patrz punkt 4.4.

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby
Toptelmi jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).
U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dawka telmisartanu nie powinna być większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku
Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Toptelmi u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Dostępne obecnie dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale na ich podstawie nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

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

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).
- Zaburzenia w odpływie żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie produktu Toptelmi i produktów leczniczych zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m^2), patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia blokerami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie blokerów receptora angiotensyny II i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby
Produktu Toptelmi nie należy podawać pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), gdyż telmisartan wydalany jest głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia wątrobowego klirensu telmisartanu.
U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby Toptelmi można stosować jedynie z zachowaniem ostrożności.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki leczonych produktami leczniczymi, wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczepienie nerki
Jeśli produkt Toptelmi jest stosowany u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Toptelmi u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.
Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu
U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu np. na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Toptelmi. Niedobory te należy wyrównać przed podaniem produktu Toptelmi.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)
Dowiedziono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabionej czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.
Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których napięcie ściany naczyniowej i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie produktami leczniczymi, które wpływają na ten układ (takimi jak telmisartan), wiązało się z ostrym niedociśnieniem tętniczym, hiperazotemią, skąpomoczem lub rzadko z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny aldosteronizm
Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez zahamowanie układu renina-angiotensyna, dlatego stosowanie telmisartanu nie jest u nich

zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca
Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe
U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy odpowiednio monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia
Stosowanie produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, może spowodować hiperkaliemię.

U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami hiperkaliemia może zakończyć się zgonem.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Głównymi czynnikami ryzyka dla hiperkaliemii, które należy wziąć pod uwagę, są:

- Cukrzyca, zaburzenia czynności nerek, wiek (>70 lat).
- Skojarzone stosowanie z jednym lub więcej produktami leczniczymi, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) z suplementami potasu. Produktami leczniczymi lub klasą terapeutyczną leków, które mogą wywoływać hiperkaliemię, są zamienniki soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.
- Współistniejące zaburzenia, zwłaszcza odwodnienie, ostra dekompensacja niewydolności serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie stanu nerek (np. choroby zakaźne), liza komórek (np. ostre niedokrwienie kończyn, rabdomioliza, rozległy uraz).

U pacjentów obarczonych ryzykiem zaleca się ścisłe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne
Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy blokerów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w obniżaniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna, co jest prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Choroba niedokrwienna serca
Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną układu sercowo-naczyniowego może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
U pacjentów leczonych blokerami 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 blokerami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Laktoza
Produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna
Podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i digoksyny maksymalne i minimalne stężenie digoksyny w osoczu zwiększało się średnio (mediana) odpowiednio o 49% i 20%. W celu zachowania stężenia digoksyny w zakresie terapeutycznym należy kontrolować jej stężenie na początku stosowania telmisartanu, podczas dostosowywania jego dawki i po odstawieniu.

Tak jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko może się zwiększać podczas leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również mogą wywoływać hiperkaliemię (zamienniki soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym.

Wystąpienie hiperkaliemii zależy od współistniejących czynników ryzyka. Ryzyko to zwiększa się podczas wspomnianego leczenia skojarzonego, a jest szczególnie duże podczas jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas oraz zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas. Skojarzone stosowanie np. z inhibitorami ACE lub NLPZ stanowi mniejsze ryzyko, przy założeniu, że ściśle przestrzega się zaleconych środków ostrożności.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu
Blokery receptora angiotensyny II, takie jak telmisartan, zmniejszają utratę potasu wywołaną działaniem leków moczopędnych. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli skojarzone stosowanie jest wskazane ze względu na udokumentowaną hipokaliemię, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny oraz blokerów receptora angiotensyny II, w tym telmisartanu, opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się uważne kontrolowanie stężeń litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (takie jak kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą zmniejszyć przeciwnadciśnieniowe działanie blokerów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie blokerów receptora angiotensyny II i leków, które hamują aktywność cyklooksygenazy może

spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, zwykle odwracalną. Dlatego skojarzone leczenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości AUC_{0-24} oraz C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest znane.

Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)
Wcześniejsze stosowanie dużych dawek leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może spowodować hipowolemię i ryzyko niedociśnienia tętniczego na początku leczenia telmisartanem.

Informacje do uwzględnienia podczas jednoczesnego stosowania

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Działanie hipotensyjne telmisartanu może się nasilić przez jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zmniejszających ciśnienie tętnicze.

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i osłabiona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Ze względu na właściwości farmakologiczne baklofenu i amifostyny można oczekiwać, że będą one nasilały hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo)
Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Toptelmi u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do blokerów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy produktów leczniczych. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia blokerami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie

kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II nastąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały blokery receptora angiotensyny II ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu Toptelmi w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego podawania, a preferowane jest stosowanie produktów leczniczych o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią, zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Płodność
W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu na płodność 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 przypadku stosowania produktów przeciwnadciśnieniowych, takich jak Toptelmi mogą sporadycznie wystąpić omdlenie lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rekcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (≥1/10000 do<1/1000) oraz ostrą niewydolność nerek.

W kontrolowanych badaniach z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego ogólna częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem telmisartanu była na ogół porównywalna z placebo (41,4% v. 43,9%). Częstość tych działań nie zależała od dawki, płci, wieku lub rasy pacjentów. Profile bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym były zbliżone.

Wymienione niżej działania niepożądane związane ze stosowaniem telmisartanu pochodzą z kontrolowanych badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Lista ta uwzględnia również ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane będące przyczyną przerwania leczenia, notowane w trzech długotrwałych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów otrzymujących telmisartan przez okres do 6 lat w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane uszeregowano według częstości, stosując następujące definicje:
bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000).

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Niezbyt często: zakażenia dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych

	dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zatok
Rzadko:	posocznica, również 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), hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:	bezsenność, depresja
Rzadko:	niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często:	omdlenie, zawroty głowy
Rzadko:	senność

Zaburzenia oka

Rzadko:	zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	bradykardia
Rzadko:	tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często:	niedociśnienie tętnicze[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, wzdęcie, wymioty
Rzadko:	suchość błony śluzowej jamy ustnej, odczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, 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 (w tym zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczna wysypka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często:	ból pleców (np. rwa kulszowa), skurcze mięśni, bóle mięśni
Rzadko:	bóle stawów, bóle kończyn, ból ścięgna (objawy jak przy zapaleniu ścięgna)

Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)

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

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

[1, 2, 3, 4]: szczegółowe opisy, patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych".

Opis wybranych działań niepożądanych

[1] Posocznica
W badaniu PRoFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zdarzenie to może być przypadkowe lub związane z nieznanym dotąd mechanizmem (patrz również punkt 5.1).

[2] Niedociśnienie tętnicze
Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

[3] Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby
Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

[4] Śródmiąższowa choroba płuc
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
Po zastosowaniu blokerów 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.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy
Najważniejszymi objawami przedawkowania telmisartanu było niedociśnienie tętnicze i tachykardia.

Notowano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i ostrą niewydolność nerek.

Postępowanie
Telmisartan nie jest usuwany przez hemofiltrację i nie podlega dializie. Stan pacjenta należy uważnie monitorować i stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Sposób postępowania zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i od nasilenia objawów. Sugerowane metody to m.in. wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka; w leczeniu przedawkowania pomocne może być podanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W razie niedociśnienia tętniczego pacjenta należy umieścić w pozycji leżącej na plecach i szybko wyrównać u niego niedobór soli i płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Blokery receptora angiotensyny II (ang. *angiotensin II receptor blockers*, ARB), produkty proste;
Kod ATC: C09CA07

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, specyficznym blokerem receptora angiotensyny II (typu AT_1). Dzięki dużemu powinowactwu wypiera angiotensynę II z jej miejsc wiążących z podtypem AT_1 receptora, odpowiedzialnego za znane działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT_1. Wybiórczo wiąże się z receptorem AT_1, a wiązanie to jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do AT_2 i innych, słabiej scharakteryzowanych receptorów AT. Nie jest znana funkcja tych receptorów ani możliwy skutek nadmiernego ich pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie jest zwiększane przez telmisartan. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu, ale nie hamuje aktywności reniny w osoczu ani nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu katalizującego również rozkład bradykininy. Dzięki temu telmisartan nie powinien nasilać działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

U ludzi telmisartan w dawce 80 mg hamuje niemal całkowicie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wywołane przez angiotensynę II. Działanie hamujące utrzymuje się przez 24 godziny i pozostaje oznaczalne do 48 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego
Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi uzyskuje się zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się ono podczas długotrwałego leczenia.

Pomiary ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych wykazały, że działanie hipotensyjne telmisartanu utrzymuje się na stałym poziomie przez 24 godziny od przyjęcia dawki i obejmuje ostatnie 4 godziny przed podaniem następnej dawki. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby wynosił stale powyżej 80% zarówno po podaniu telmisartanu w dawce 40 mg, jak i 80 mg. Istnieje wyraźna zależność czasu powrotu ciśnienia skurczowego do wartości prawidłowych od dawki leku. Dane dla ciśnienia rozkurczowego są sprzeczne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym telmisartan zmniejsza ciśnienie zarówno rozkurczowe, jak i skurczowe, bez wpływu na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i natriuretycznego

w działaniu hipotensyjnym pozostaje nadal nieokreślony. Skuteczność hipotensyjnego działania telmisartanu jest porównywalna ze skutecznością przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych innych klas (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

Po nagłym przerwaniu leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca stopniowo w ciągu kilku dni do wartości sprzed leczenia, bez wystąpienia nadciśnienia tętniczego z odbicia.

W badaniach klinicznych, w których bezpośrednio porównywano dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego tymi lekami na częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25620 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwienia, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z potwierdzonymi powikłaniami narządowymi (tj. retinopatia, przerost lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminuria) w wywiadzie. Byli to pacjenci zagrożeni chorobami sercowo-naczyniowymi.

Pacjentów przydzielono losowo do jednej z trzech badanych grup, które otrzymywały: telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub kombinację obu leków (80 mg telmisartanu plus 10 mg ramiprylu) (n=8502). Średni czas obserwacji wynosił 4,5 roku.

Telmisartan i ramipryl równie skutecznie zmniejszały częstość wystąpienia głównego złożonego punktu końcowego, na który składały się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania głównego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Wskaźnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI: 0,93-1,10, p (równoważny) = 0,0019 przy marginesie 1,13). Wskaźnik śmiertelności ogólnej u pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl wyniósł, odpowiednio, 11,6% i 11,8%.

Stwierdzono zbliżoną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zapobieganiu wcześniej określonemu drugorzędowemu punktowi końcowemu, na który składały się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem [0,99 (97,5% CI: 0,90-1,08), p (równoważny) = 0,0004], który stanowił główny punkt końcowy referencyjnego badania HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

TRANSCEND było badaniem, w którym pacjentów nietolerujących inhibitorów ACE i spełniających podobne kryteria włączenia do badania, co w przypadku ONTARGET, przydzielono losowo do grupy otrzymującej, poza standardowym leczeniem, telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972). Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania głównego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie otrzymującej telmisartan i 17,0% w grupie placebo ze wskaźnikiem ryzyka 0,92 (95% CI: 0,81-1,05, p = 0,22)]. Dowiedziono korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo w odniesieniu do wcześniej określonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI: 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nie wykazano korzystnego wpływu telmisartanu na śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych (wskaźnik ryzyka 1,03, 95% CI: 0,85- 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy notowano rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż

leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u pacjentów otrzymujących telmisartan.

Skojarzone leczenie telmisartanem z ramiprylem nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem każdego z leków w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były ilościowo większe w przypadku leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej jednocześnie oba leki znacząco częściej notowano hiperkaliemię, niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i omdlenia. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej grupie pacjentów.

W badaniu PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku co najmniej 50 lat po niedawno przebytym udarze mózgu, notowano zwiększoną częstość posocznicy w grupie otrzymującej telmisartan w porównaniu z grupą placebo, 0,70% wobec 0,49% [ryzyko względne 1,43 (95% CI: 1,00-2,06)]. Częstość posocznicy zakończonej zgonem była większa u pacjentów otrzymujących telmisartan (0,33%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,16%) [ryzyko względne 2,07 (95% CI: 1,14- 3,76)]. Obserwowane zwiększenie częstości posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane obecnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i antagonisty receptora angiotensyny II.
W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”. W badaniu VA NEPHRON-D brali udział pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.
Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.
Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

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

Działanie hipotensyjne dwóch dawek telmisartanu oceniano u 76 pacjentów w wieku od 6 do <18 lat, z nadciśnieniem tętniczym i znaczną nadwagą (masa ciała ≥20 kg i ≤120 kg, średnio 74,6 kg), którym przez 4 tygodnie podawano telmisartan w dawce 1 mg/kg mc. (n=29) lub 2 mg/kg mc. (n=31). Podczas włączenia pacjentów do badania nie oceniano obecności wtórnego nadciśnienia. U niektórych z badanych pacjentów zastosowane dawki były większe niż zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych, sięgając dawki dobowej porównywalnej ze 160 mg badanymi u dorosłych. Dostosowana do grupy wiekowej średnia zmiana wartości ciśnienia skurczowego (SBP) wobec wartości początkowej (główny cel badania) wyniosła -14,5 (1,7) mmHg u pacjentów otrzymujących telmisartan w dawce 2 mg/kg mc., -9,7 (1,7) mmHg u pacjentów otrzymujących telmisartan w dawce 1 mg/kg mc. oraz -6,0 (2,4) w grupie otrzymującej placebo. Dostosowana do grupy wiekowej średnia

zmiana wartości ciśnienia rozkurczowego (DBP) wobec wartości początkowej wyniosła, odpowiednio, -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg i -3,5 (2,1) mmHg. Zmiana była zależna do dawki. Wyniki tego badania odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania były w grupie pacjentów w wieku od 6 do <18 lat zasadniczo podobne do obserwowanych u dorosłych. Nie oceniano bezpieczeństwa długotrwałego stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży.

Zwiększenia liczby eozynofilów stwierdzonego w tej populacji pacjentów nie notowano u dorosłych, ale kliniczne znaczenie tej obserwacji i jej związek z lekiem nie jest znany.

Uzyskane dane kliniczne nie pozwalają na wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi około 50%. Przyjęcie telmisartanu z pokarmem powoduje zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) od około 6% (dla dawki 40 mg) do około 19% (dla dawki 160 mg). Przed upływem 3 godzin od przyjęcia produktu leczniczego stężenie telmisartanu w osoczu jest podobne niezależnie od tego, czy był on przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Liniowość/nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Nie istnieje liniowa zależność między dawkami leku a jego stężeniem w osoczu. Wartości C_{max} i (w mniejszym stopniu) AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po podaniu dawek większych niż 40 mg.

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 stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie macierzystego związku z kwasem glukuronowym. Powstały związek nie wykazuje aktywności farmakologicznej.

Wydalanie

Farmakokinetyka wydalania telmisartanu charakteryzuje się przebiegiem wykładniczym, z okresem półtrwania w fazie eliminacji dłuższym niż 20 godzin. Wartość maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) i (w mniejszym stopniu) pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie dowiedziono istotnej klinicznie kumulacji telmisartanu stosowanego w zalecanej dawce. Stężenie w osoczu było większe u kobiet niż u mężczyzn, bez istotnego wpływu na skuteczność produktu leczniczego.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany z kałem, głównie w postaci niezmienionej. Całkowite wydalanie w moczu 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).

Dzieci i młodzież

Ocena farmakokinetyki telmisartanu w dwóch dawkach stanowiła wtórny cel badania 57 pacjentów

z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 6 do <18 lat, otrzymujących przez 4 tygodnie telmisartan w dawce 1 lub 2 mg/kg mc. Ocena farmakokinetyczna obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz badanie różnic związanych z wiekiem pacjentów. Wprawdzie badanie było za małe do znaczącej oceny farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ale wyniki były zasadniczo zbieżne z wynikami uzyskanymi u dorosłych i potwierdziły nieliniowość parametrów telmisartanu, zwłaszcza wartości C_{max}.

Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu telmisartanu w osoczu, przy czym u kobiet wartości C_{max} i AUC były, odpowiednio, 3 i 2 razy większe niż u mężczyzn.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu u osób w podeszłym wieku nie różni się od stwierdzanej u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano podwojenie stężenia telmisartanu w osoczu, zaś mniejsze stężenia w osoczu stwierdzano u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu związany jest z białkami osocza i nie może być usunięty z organizmu metodą dializy. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej do niemal 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji u tych pacjentów nie zmienia się.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa stosowania dawki powodujące ekspozycję porównywalną z uzyskaną po podaniu dawek terapeutycznych powodowały zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny), a także zwiększenie stężenia potasu w surowicy zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów obserwowano poszerzenie i zanik kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenie lub zmiany zapalne). Tym wynikającym z działania farmakologicznego działaniom niepożądanym, znanym z nieklinicznych badań inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełniające podanie soli fizjologicznej.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost lub rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby opisane zmiany, typowe również dla klasy inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych blokerów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

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

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego ani znaczącego efektu klastogennego, a w badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność samców ani samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Meglumina
Powidon K25
Laktoza jednowodna
Powidon
Krospowidon
Laktoza bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/Aluminium, zawierający 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletek.
Blister z folii Aluminium/Aluminium z perforacją zawierający 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 40 mg	Pozwolenie nr 17812
Tabletki 80 mg	Pozwolenie nr 17813

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2.02.2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.07.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.08.2026 r.