CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmisartan EGIS, 40 mg, tabletki powlekane
Telmisartan EGIS, 80 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu
217,35 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu
434,70 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczoną liczbą „40” po jednej stronie i „T” na drugiej stronie. Wymiary: około 12,1 mm x 6,1 mm

Żółte tabletki powlekane w kształcie kapsułki z wytłoczoną liczbą „80” po jednej stronie i „T” na drugiej stronie. Wymiary: około 16,3 mm x 8,0 mm

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zmniejszenie chorobowości sercowo-naczyniowej u dorosłych pacjentów z:
- jawną miażdżycą naczyń (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego:

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych chorych poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. (Ponieważ nie można uzyskać dawki 20 mg przy użyciu

produktu leczniczego Telmisartan EGIS, lekarz może zalecić inny produkt leczniczy zawierający telmisartan do tych celów). W przypadku braku zadowalającego działania hipotensyjnego, dawka telmisartanu może być zwiększona maksymalnie do 80 mg jeden raz na dobę. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągane po 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1). Alternatywnie telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. (

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie wiadomo, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności, modyfikację dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna. Ze względu na ograniczoną ilość doświadczeń ze stosowaniem telmisartanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie, u pacjentów tych zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4). (Ponieważ nie można uzyskać dawki 20 mg przy użyciu produktu leczniczego Telmisartan EGIS, lekarz może zalecić inny produkt leczniczy zawierający telmisartan do tych celów). Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie
Zaburzenia czynności wątroby
Telmisartan Egis jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3).U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka nie powinna być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2 ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Tabletki leku Telmisartan EGIS należy przyjmować doustnie raz dziennie, popijając płynem. Telmisartan EGIS można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed zastosowaniem produktu leczniczego
Lek Telmisartan EGIS należy przechowywać w zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra tuż przed podaniem.

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 leczniczego Telmisartan EGIS z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR<60 ml/min/1,73 m2) (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 u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie wolno podawać preparatu Telmisartan EGIS u chorych z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Telmisartan może być stosowany u chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki
U chorych z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak danych dotyczących stosowania telmisartanu u chorych, którym niedawno przeszczepiono nerkę. Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie
Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem soduU pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i(lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce telmisartanu. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem telmisartanu. Niedobory płynów i(lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem telmisartanu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)
Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), blokerów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie produktów leczniczych takich jak telmisartan wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem

ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny aldosteronizm
Chorzy z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

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 telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatia 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 monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia
Stosowanie produktów leczniczych oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.

U pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i(lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu produktów leczniczych, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.
Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat).
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej produktów leczniczych, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i(lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, blokery receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX- 2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.
- Stany współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

Zaleca się szczegółowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz, punkt 4.5).

Laktoza
Telmisartan EGIS zawiera laktozę jednowodną, dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Różnice etniczne
Z obserwacji wynika że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy blokerów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania niskiego stężenia reniny w populacji chorych rasy czarnej z podwyższonym ciśnieniem tętniczym.
Choroba niedokrwienna sercaTak jak w przypadku wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u chorych z kardiomiopatią niedokrwienną lub z miażdżycą naczyń może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna
Zaobserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%) gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną, Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Tak jak to ma miejsce w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, blokery receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim.

Wystąpienie hiperkaliemii jest uzależnione od obecności czynników ryzyka. Zagrożenie zwiększa się w przypadku skojarzonego leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Ryzyko jest szczególnie duże w przypadku skojarzonego leczenia z diuretykami oszczędzającymi potas i substytutami soli kuchennej zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu
Blokery receptora angiotensyny II, jak telmisartan, łagodzą utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich równoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na hipokaliemię, należy te leki stosować ostrożnie i często monitorować stężenie potasu w surowicy.

Lit
Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności obserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz, rzadko, z blokerami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie blokerów receptora angiotensyny II.
U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

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

Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)
Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i zwiększać ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia leczenia telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Wpływ telmisartanu na ciśnienie tętnicze może nasilić się podczas jednoczesnego stosowania innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, blokerów 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).

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące produkty mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnie):
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 blokerów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z blokerami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera

receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje u ludzi działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie blokerów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.
Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy blokerów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią
Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania telmisartanu w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W okresie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych preparatów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W przypadku prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn należy mieć na uwadze, że podczas leczenia nadciśnienia tętniczego lekiem Telmisartan EGIS mogą czasami wystąpić omdlenia lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane obejmują reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, występujące rzadko (≥1/10.000 do <1/1000) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po telmisartanie była podobna jak po placebo (41,4% vs 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą chorego.

Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane zostały zebrane w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 lat.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Objawy niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania z zastosowaniem następującej klasyfikacji:

bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do < 1/100), rzadko (≥1/10000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości, działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często:	Zakażenia dróg moczowych, 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:	Hiperglikemia (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 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[3]

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często	Bóle 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[4]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:	Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy (w tym prowadzący do zgonu), 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 ostre uszkodzenienerek)

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 punkt ”Opis wybranych działań niepożądanych”).

<u>Opis wybranych działań niepożądanych</u>

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

Posocznica
W badaniu PRoFESS zaobserwowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w związku

ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo. Zdarzenie może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem (patrz także punkt 5.1.).

Niedociśnienie
Zgłaszane jako częste u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym leczonych telmisartanem dodanym do standardowej terapii w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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.

Nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia wątroby
W większości przypadków nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia wątroby wystąpiły u Japończyków. Japończycy są bardziej podatni na wystąpienie tego działania niepożądanego.

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.

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 przez hemodializę i nie podlega dializie . Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia preparatu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i(lub) płukanie żołądka W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając niedobór sodu oraz objętość wewnątrznaczyniową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II (standard);

kod ATC: C09CA07.

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym, po zastosowaniu doustnym, wybiórczym blokerem receptora angiotensyny II (typ AT_1). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, który jest odpowiedzialny za mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana, nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania:

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (through to peak ratio), stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W odniesieniu do ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z innymi produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.
W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu **ONTARGET** (**On**going **T**elmisartan **A**lone and In Combination with **R**ampiril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz połączenia telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych z chorobą wieńcową, udarem mózgu, przejściowym atakiem niedokrwienia mózgu, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi objawami uszkodzenia narządu docelowego(np. retinopatią, przerostem lewej

komory serca, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie i którzy należą do populacji zagrożonej wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjenci byli losowo przydzielani (randomizacja) do jednej z trzech następujących leczonych grup: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub grupy otrzymującej połączenie telmisartanu w dawce 80 mg oraz ramiprylu w dawce 10 mg (n=8502). Pacjenci zostali objęci obserwacją trwającą średnio 4,5 lat.

Wykazano porównywalne działanie telmisartanu i ramiprylu w odniesieniu do zmniejszenia występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego badania, czyli zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru mózgu nie zakończonego zgonem oraz hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie otrzymującej telmisartan (16,7%) była zbliżona do częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie otrzymującej ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wynosił 1,01 (97,5% CI; 0,93–1,10; p (równoważność) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Odsetek zgonów z jakiejkolwiek przyczyny wynosił odpowiednio 11,6% w grupie telmisartanu i 11,8% w grupie ramiprylu.

Wykazano podobną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w odniesieniu do uprzednio określonego drugorzędowego punktu końcowego badania, czyli zgonu sercowo-naczyniowego, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI; 0,90–1,08), p (równoważność) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym w referencyjnym badaniu klinicznym **HOPE** (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), w którym oceniano działanie ramiprylu wobec placebo.

W badaniu TRANSCEND randomizowano pacjentów, którzy wykazywali nietolerancję inhibitora ACE, poza tym pozostałe kryteria włączenia do udziału w badaniu były podobne jak w badaniu ONTARGET; pacjentom przydzielano leczenie telmisartanem w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), jako uzupełnienie leczenia standardowego. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego badania (zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem lub hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie otrzymującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05; p=0,22]. Uzyskane dane wykazują korzyści wynikające ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo [0,87 (95% CI; 0,76-1,00, p=0,048)] w odniesieniu do uprzednio określonego drugorzędowego punktu końcowego, czyli zgonu sercowo-naczyniowego, zawału serca niezakończonego zgonem oraz udaru mózgu niezakończonego zgonem. Nie wykazano korzyści w odniesieniu do śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

Wśród pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia tętniczego. Leczenie skojarzone telmisartanem i ramiprylem nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Odsetek zgonów z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz z jakiejkolwiek przyczyny był większy przy leczeniu skojarzonym. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone znacznie częściej występowała hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze oraz omdlenia. Z tego względu stosowanie leczenia skojarzonego telmisartanem i ramiprylem nie jest zalecane w tej populacji pacjentów.

W badaniu klinicznym PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, u których niedawno wystąpił udar mózgu, odnotowano większą częstość występowania posocznicy w grupie leczonej telmisartanem (0,70%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,49%)) [ryzyko względne (RR) wynosiło 1,43 (95%

CI; 1,00-2,06)]. Częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była większa wśród pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (0,16%) [RR wynosiło 2,07 (95-procentowy przedział ufności; 1,14–3,76)]. Obserwowana zwiększona częstość występowania posocznicy powiązanej ze stosowaniem telmisartanu może mieć charakter przypadkowy lub wiązać się z obecnie nieznanym 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 blokerami 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. Szczegółowe informacje patrz „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym" powyżej.
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 nerkowe 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 blokrów receptora angiotensyny II.
Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów 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 blokerem 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 i skuteczności stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
Działanie obniżające ciśnienie tętnicze dwóch dawek telmisartanu oceniano u 76 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i znaczną nadwagą, w wieku 6 do < 18 lat (masa ciała ≥ 20 kg i ≤ 120 kg,średnia masa ciała 74,6 kg), po podaniu telmisartanu 1 mg/kg (n=29 leczonych) lub 2 mg /kg (n=31leczonych) przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Do momentu włączenia nie diagnozowano obecności wtórnego nadciśnienia tętniczego. W przypadku niektórych badanych pacjentów zastosowano dawki większe niż dawki zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, osiągając dawkę dobową porównywalną do dawki 160 mg, którą testowano u osób dorosłych. Po skorygowaniu o grupę wiekową średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła -14,5 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan w dawce 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan 1mg/kg oraz -6,0 (2,4) mmHg w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła odpowiednio -8,4 (1,5) mmHg, - 4,5 (1,6) mmHg oraz -3,5 (2,1) mmHg. Zmiana zależała od dawki. Uzyskane w tym badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat wydają się być zasadniczo podobne do danych dotyczących osób dorosłych. Nie oceniono długotrwałej terapii telmisartanem u dzieci i młodzieży. Obserwowanego w tej populacji zwiększenia liczby eozynofili nie stwierdzano w populacji dorosłych.Jego istotność i znaczenie kliniczne nie są znane.

Uzyskane dane kliniczne nie pozwalają określić bezpieczeństwa i skuteczności telmisartanu w populacji dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godz. od przyjęcia telmisartanu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy był on przyjęty na czczo, czy z posiłkiem.

Liniowość/nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi. C_{MAX} i mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

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

Metabolizm
Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych, nie posiadających aktywności farmakologicznej.

Eliminacja
Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}**)** oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa 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, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci nie zmienionej z kałem. 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).

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę dwóch dawek telmisartanu, która stanowiła drugi cel badania, oceniono u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n = 57) w wieku od 6 do < 18 lat po przyjmowaniu telmisartanu 1 mg/kg lub 2 mg/kg przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Ocena farmakokinetyki obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz zbadanie różnic związanych z wiekiem. Chociaż badanie było zbyt małe, by umożliwić pełną ocenę farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyniki są zasadniczo zgodne z wynikami dotyczącymi dorosłych i potwierdzają nieliniowość telmisartanu, zwłaszcza w przypadku wartości Cmax.

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 osób w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniom niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i blokerów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie chlorku sodu.

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

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

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. 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

Rdzeń tabletki:
Sodu wodorotlenek
Powidon (K-25)
Meglumina
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Magnezu stearynian

Otoczka:
Hypromeloza 5 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 lub 98 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapest
Wegry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 40 mg - 20872, 80 mg - 20873

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:
4.01.2013

Data przedłużenia pozwolenia: 30.04.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.09.2026