

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dinortes, 40 mg, tabletki

Dinortes, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Dinortes, 40 mg, tabletki: Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu

Dinortes, 80 mg, tabletki: Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Dinortes, 40 mg: białe tabletki o podłużnym kształcie z wytłoczoną literą „LC” z jednej strony.

Dinortes, 80 mg: białe tabletki o podłużnym kształcie z wytłoczoną literą „LC” z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:

Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u dorosłych, u których występuje:

- jawna miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (stwierdzona w wywiadzie choroba wieńcowa, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych); albo
- cukrzyca typu 2 z udokumentowanymi uszkodzeniami narządowymi.

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. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do maksymalnie 80 mg jeden raz na dobę. 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. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągnięte po czterech do ośmiu tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie wiadomo, czy telmisartan stosowany w dawkach mniejszych niż 80 mg skutecznie zmniejsza częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych.

Rozpoczynając terapię z zastosowaniem telmisartanu w celu zmniejszenia częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych zaleca się ściśle monitorowanie ciśnienia krwi. W niektórych przypadkach może zaistnieć konieczność odpowiedniego dostosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Doświadczenia ze stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie są ograniczone. U tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4). Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dinortes jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). przypadku pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dawka nie powinna być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Dinortes u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualnie dostępne dane podano w punktach 5.1 oraz 5.2, ale nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania leku.

Sposób podawania

Tabletki leku Dinortes są przeznaczone do stosowania raz na dobę i można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienione 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 Dinortes 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 antagonistami receptora angiotensyny II u kobiet w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u kobiet planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora

angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie podawać produktu Dinortes u chorych z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Dinortes może być stosowany u chorych z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami 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 w przypadku jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczepienie nerki

U chorych z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak danych dotyczących stosowania produktu Dinortes u chorych po niedawno przeprowadzonym przeszczepieniu nerki.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce produktu Dinortes, może wystąpić u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego i (lub) ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Dinortes. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Dinortes.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest 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 antagonistów 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 hiperaldosteronizm

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

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Pacjenci z cukrzycą leczeni insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

U tych pacjentów podczas leczenia telmisartanem może wystąpić hipoglikemia. Dlatego, u tych pacjentów należy rozważyć właściwe monitorowanie stężenie glukozy; konieczna może być również, jeśli wskazane, modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

Stosowanie produktów leczniczych wpływających 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 śmierci.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu produktów leczniczych, wpływających 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, wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym.
- 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).

Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów 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 zmniejszonego stężenia reniny w populacji chorych rasy czarnej z podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

Inne

Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u chorych z kardiomiopatią niedokrwioną lub z chorobą wieńcową mogą powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna

Obserwowano 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 leków 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 zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym).

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 zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

Nie zalecana się jednoczesnego stosowania

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, (w tym 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 stwierdzoną hipokaliemię, należy te leki stosować ostrożnie i często monitorować stężenie potasu w surowicy.

Lit

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

Jednoczesne stosowanie wymaga ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem przemijającym. 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 skojarzonej, a później okresowo.

W jednym z badań jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu 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 krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie można brać pod uwagę

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze telmisartanu może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

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

Kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Dinortes u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone 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 ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty 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 antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje 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 antagonistów receptora angiotensyny II doszło począwszy od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Laktacja

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Dinortes w trakcie karmienia piersią. Nie zaleca się stosowania telmisartanu, a w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Podczas leczenia nadciśnienia lekiem Dinortes i prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn należy mieć na uwadze, że podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rzadko mogą wystąpić ciężkie zdarzenia niepożądane obejmujące reakcję anafilaktyczną oraz obrzęk naczynioruchowy ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) a także ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia, ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych po telmisartanie (41,4%) była podobna jak po placebo (43,9%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia chorobowości sercowo-naczyniowej był zgodny z profilem bezpieczeństwa wykazany u pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze.

Dane na temat niepożądanych reakcji na lek wymienione poniżej opracowano na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych na nadciśnienie tętnicze oraz na podstawie sprawozdań sporządzonych po wprowadzeniu leku do obrotu. W wykazie uwzględniono także ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane, które spowodowały przerwanie stosowania leku, których wystąpienie zgłoszono w trakcie trzech długoterminowych badań klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów, którzy przez okres do sześciu lat przyjmowali telmisartan w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: zakażenie dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok;.

Rzadko: Posocznica, w tym przypadki zgonu¹.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość.

Rzadko: eozynofilia, trombocytopenia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często: hiperkaliemia.

Rzadko: hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą).

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: depresja, bezsenność.

Rzadko: stany lękowe.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: omdlenia.

Rzadko: senność.

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy.

Zaburzenia serca

Niezbyt często: bradykardia.

Rzadko: tachykardia.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie², niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność, kaszel

Bardzo rzadko: śródmiąższowa choroba płuc⁴.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty.

Rzadko: suchość śluzówki jamy ustnej, uczucie 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: nadmierna potliwość, świąd, wysypka.

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy (także zakończony zgonem), egzema, pokrzywka, osutka polekowa, toksyczna osutka skórna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: ból mięśni, ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni.

Rzadko: ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy podobne do zapalenia ścięgien).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: zaburzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: ból w obrębie klatki piersiowej, astenia (osłabienie).

Rzadko: objawy grypopodobne.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Rzadko: zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Oдноśniki 1, 2, 3, 4: dalszy opis, patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”
Opis wybranych działań niepożądanych:

Posocznica

W badaniu klinicznym PROfESS obserwowano większą częstość występowania posocznicy podczas stosowania telmisartanu w porównaniu ze stosowaniem placebo. Wyniki te mogą mieć charakter przypadkowy lub mogą wynikać z obecnie nieznanego mechanizmu (zob. punkt 5.1).

Niedociśnienie

Te działania niepożądane zgłoszono jako często występujące u pacjentów z unormowanym ciśnieniem tętniczym, którzy oprócz standardowej opieki przyjmowali telmisartan w celu zmniejszenia chorobowości sercowo-naczyniowej.

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń wątroby zgłaszanych po wprowadzeniu produktu do obrotu występowała wśród pacjentów z Japonii. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego działania niepożądanego jest większe u tych pacjentów.

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.

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 181 C, 02-222 Warszawa Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.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. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia produktu 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 sole i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II; kod ATC: C09CA07.

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym, po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora

angiotensyny II (typ AT1). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 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

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 następczej 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 przypadku 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, hydrochlorotiazylem 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 klinicznym **ONTARGET (ON**going Telmisartan Alone and In Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porównywano wpływ terapii z zastosowaniem telmisartanu, ramiprylu oraz terapii skojarzonej z zastosowaniem telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w przeszłości wystąpiły choroba wieńcowa, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny, choroba tętnic obwodowych lub cukrzyca typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminurią), i którzy należą do

populacji zagrożonej wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech następujących grup leczonych: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub grupy poddanej terapii skojarzonej z zastosowaniem telmisartanu w dawce 80 mg oraz ramiprylu w dawce 10 mg (n=8502). Pacjentów poddano obserwacji trwającej średnio 4,5 roku.

Wykazano porównywalne działanie telmisartanu i ramiprylu w odniesieniu do zmniejszenia występowania pierwszoplanowego złożonego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego, udaru mózgu bez skutku śmiertelnego oraz hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszoplanowego punktu końcowego w grupie przyjmującej telmisartan (16,7%) była zbliżona do częstości występowania pierwszoplanowego punktu końcowego w grupie otrzymującej ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka w przypadku telmisartanu i ramiprylu wynosił 1,01 (97,5% PU; 0,93–1,10; p (nie mniejszy niż) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Odsetek wszystkich zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wynosił 11,6% w przypadku stosowania telmisartanu i 11,8% w przypadku stosowania ramiprylu.

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w odniesieniu do predefiniowanego drugoplanowego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego oraz udaru mózgu bez skutku śmiertelnego [0,99 (97,5% PU; 0,90–1,08), p (nie mniejszy niż) = 0,0004], który stanowił pierwszoplanowy punkt końcowy w referencyjnym badaniu klinicznym HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) porównującym stosowanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych kryteriów jak ONTARGET. Pacjentów tych przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub grupy otrzymującej placebo (n=2972) – w obydwu przypadkach jako uzupełnienie standardowej opieki medycznej. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odniesieniu do częstości występowania pierwszoplanowego złożonego punktu końcowego (zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału serca bez skutku śmiertelnego, udaru mózgu bez skutku śmiertelnego lub hospitalizacji z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% PU; 0,81–1,05; p=0,22]. W odniesieniu do predefiniowanego drugoplanowego punktu końcowego, czyli zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału serca bez skutku śmiertelnego oraz udaru mózgu bez skutku śmiertelnego, wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu z placebo [0,87 (95% PU; 0,76-1,00, p=0,048)]. W odniesieniu do śmiertelności z przyczyny sercowo-naczyniowej korzyści nie wykazano (współczynnik ryzyka 1,03; 95% PU; 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Terapia skojarzona z zastosowaniem telmisartanu i ramiprylu nie przyniosła dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie ramiprylu lub telmisartanu. W przypadku terapii skojarzonej odsetek zgonów z przyczyny sercowo-naczyniowej oraz z jakiegokolwiek przyczyny był większy. Ponadto w grupie stosującej terapię skojarzoną znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Z tego względu nie zaleca się stosowania terapii skojarzonej z użyciem telmisartanu i ramiprylu 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 w ostatnim czasie wystąpił udar mózgu, odnotowano większą częstość występowania posocznicy w grupie przyjmującej telmisartan (0,70%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,49%) [ryzyko względne (RR) wynosiło 1,43 (95% PU; 1,00-

2,06)]. Częstość występowania posocznicy ze skutkiem śmiertelnym była wyższa u 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)]. Zaobserwowana zwiększona częstość występowania posocznicy powiązanej ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane obecnie jeszcze 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 Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry 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 antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Dinortes 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=31 leczonych) 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 1 mg/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 godziny po podaniu produktu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy produkt był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

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 w 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-1-glikoproteiną. Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Biotransformacja:

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

Wydalenie:

Farmakokinetykę wydalania telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godzin. 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 niezmienionej 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 C_{max} .

Płeć

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

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w podeszłym wieku i w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano podwojone stężenie w osoczu. Jednakże zmniejszone stężenie w osoczu było obserwowane wśród pacjentów z niewydolnością nerek, poddawanych dializie. Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego jego usunięcie z krążenia za pomocą dializy jest mało prawdopodobne. Okres półtrwania w fazie eliminacji pozostaje niezmienny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności 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 czerwonych (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 i zanik kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Działaniom niepożądanym, które zostały wywołane działaniem farmakologicznym produktu znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

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

Brak jasnych dowodów na występowanie działania teratogennego, niemniej jednak obserwowano występowanie zaburzeń w rozwoju pourodzeniowym u potomstwa, spowodowanych przez toksyczne stężenia telmisartanu takich jak mniejsza masa ciała, opóźnione otwieranie oczu oraz większa śmiertelność.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Mannitol
Magnezu stearynian

Krospowidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 84, 90 oraz 98 tabletek .

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

LABORATORIOS LICONSA, S.A
Gran Vía Carlos III, 98
08028-Barcelona
Hiszpania

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

Dinortes, 40 mg 19735

Dinortes, 80 mg 19736

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

10.02.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO