

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mirpresoc, 40 mg, tabletki

Mirpresoc, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Mirpresoc, 40 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu

Mirpresoc, 80 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Mirpresoc 40 mg: białe tabletki o podłużnym kształcie.

Mirpresoc 80 mg: białe tabletki o podłużnym kształcie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze:

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Profilaktyka sercowo-naczyniowa:

Zmniejszenie chorobowości sercowo-naczyniowej u pacjentów, u których występuje:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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 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 punkt 5.1).

Profilaktyka sercowo-naczyniowa:

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie wiadomo, czy telmisartan stosowany w dawkach mniejszych niż 80 mg skutecznie zmniejsza chorobowość sercowo-naczyniową.

Rozpoczynając terapię z zastosowaniem telmisartanu w celu zmniejszenia chorobowości sercowo-naczyniowej zaleca się ściśle monitorowanie ciśnienia krwi. W stosownych przypadkach może zaistnieć konieczność odpowiedniego dostosowania leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Lek Mirpresoc można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Zaburzenia czynności nerek: Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Jest ograniczona ilość dostępnych doświadczeń ze stosowaniem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie. U tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń 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.

Pacjenci w wieku poniżej 18 lat

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, nie zaleca się podawania produktu Mirpresoc pacjentom w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1)
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zaburzenia w odpływie żółci
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

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 wolno podawać produktu Mirpresoc 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. Mirpresoc może być stosowany u chorych z łagodnymi 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 przeszczep nerki:

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

Zmniejszenie objętości krwi krążącej:

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce Mirpresoc, 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 Mirpresoc. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać

wyrównane przed podaniem produktu Mirpresoc.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron: U podatnych pacjentów obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) jako skutek hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych działających na ten układ. Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (tj. dodawania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) do leczenia antagonistą receptora angiotensyny II) u pacjentów z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Postępowanie to powinno ograniczać się do indywidualnych przypadków i łączyć się ze ścisłą obserwacją czynności nerek.

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 odpowiadają 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 u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Hiperkaliemia:

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

U pacjentów starszych, w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, u cukrzyków, 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, 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, oddziałujących 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 niedokrwinną lub z chorobą wieńcową mogą powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzone zostały tylko u osób dorosłych.

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 zalecane jednoczesne stosowanie

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu:

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak temisartan, łagodzą utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid, 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 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 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 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 skojarzonej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości AUC₀₋₂₄ i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętłowe):

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętłowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Efekt obniżania ciśnienia przez telmisartan może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

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

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).

Ciąża (patrz punkty 4.3 i 4.4):

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Mirpresoc 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 (patrz punkt 4.3):

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Mirpresoc w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak mieć na uwadze, że podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach kontrolowanych placebo 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 wykazanym u pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze.

Dane na temat niepożądanych reakcji na lek wymienionych poniżej opracowano na podstawie wyników wszystkich badań klinicznych z udziałem pacjentów leczonych na nadciśnienie tętnicze oraz na podstawie sprawozdań sporządzonych po wprowadzeniu leku do obrotu. W wykazie uwzględniono także ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane powodujące odstawienie 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 chorobowości sercowo-naczyniowej.

Objawy 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 ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zakażenia górnego odcinka dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok; zakażenie dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza moczowego.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): Posocznica łącznie z przypadkami zgonu¹.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): niedokrwistość.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): trombocytopenia.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): eozynofilia.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): nadwrażliwość.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): hiperkaliemia.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): depresja, bezsenność.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): stany lękowe.

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): omdlenia.

Zaburzenia oka:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): nieprawidłowe widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zawroty głowy.

Zaburzenia serca:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): bradykardia.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): tachykardia.

Zaburzenia naczyń:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): niedociśnienie², niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): bóle brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): rozstrój żołądka, suchość śluzówki jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): nadmierna potliwość, świąd, wysypka.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): rumień, obrzęk naczynioruchowy, osutka polekowa, toksyczna osutka skórna, egzema.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): pokrzywka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): bóle mięśni, bóle pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): bóle stawów, bóle kończyn.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych): zapalenie ścięgien.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): upośledzenie czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): bóle w obrębie klatki piersiowej, astenia (osłabienie).

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): schorzenia grypopodobne.

Badania diagnostyczne:

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): podwyższone stężenie kreatyniny we krwi.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$): podwyższone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej we krwi, spadek stężenia hemoglobiny.

¹ 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).

² Zaburzenia te zgłoszono jako często występujące u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którzy oprócz standardowej opieki przyjmowali telmisartan w celu zmniejszenia chorobowości sercowo-naczyniowej.

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 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 sole i płyny oraz objętość wewnątrznaczyniową.

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 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 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, hydrochlorotiazdem 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.

Profilaktyka sercowo-naczyniowa:

W badaniu klinicznym **ONTARGET (Ongoing 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 zdarzeń 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 lat.

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 (równoważność) = 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 (równoważność) = 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 randomizacja dotyczyła pacjentów, którzy wykazywali nietolerancję inhibitora ACE, natomiast pozostałe kryteria włączenia do udziału w badaniu były podobne do kryteriów zastosowanych w badaniu 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 mieć charakter przypadkowy lub wiązać się z obecnie nieznanym mechanizmem.

W tej chwili brak danych na temat korzystnego działania telmisartanu w odniesieniu do śmiertelności oraz chorobowości sercowo-naczyniowej.

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.

Metabolizm:

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

Wpływ leku z uwzględnieniem płci:

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.

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z łagodnymi 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.

Pacjenci z zaburzeniami 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 z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniem niepożądanym, 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 dowodów na działanie teratogenne, ale badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują na potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń w rozwoju pourodzeniowym u potomstwa, spowodowanych przez telmisartan 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 (K 25)
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Mannitol (E 421)
Magnezu stearynian
Krospowidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń 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 wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO