

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmotens 80 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 80 mg telmisartanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki 80 mg zawiera 434,7 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Żółte, okrągłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „80” na jednej stronie i „T” na drugiej stronie. Rozmiary tabletki wynoszą 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 układu krążenia

Zmniejszenie częstości zachorowań układu krążenia u dorosłych pacjentów z:

- objawową chorobą układu krążenia ze zmianami miażdżycowymi i zakrzepowymi (z chorobą niedokrwinną serca, udarem mózgu lub chorobą tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą typu 2 i udokumentowanym uszkodzeniem narządu docelowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

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

Zapobieganie chorobom układu krążenia

Zalecana dawka wynosi 80 mg raz na dobę. Nie wiadomo, czy telmisartan w dawkach mniejszych niż 80 mg skutecznie zmniejsza zachorowalność z przyczyn dotyczących układu krążenia.

Zaleca się ściśle kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi na początku stosowania telmisartanu w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn dotyczących układu krążenia i w razie konieczności odpowiednie dostosowanie dawek leków hipotensyjnych.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub poddawanych hemodializie jest ograniczone. U tych pacjentów zaleca się stosowanie mniejszej dawki początkowej (20 mg) (patrz punkt 4.4). U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt leczniczy Telmotens jest przeciwwskazany u osób z ciężką niedoczynnością wątroby (patrz punkt 4.3). W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby dawka nie może być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane są przytoczone w punkcie 5.1 i 5.2, ale nie można na ich podstawie wyznaczyć zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Telmisartan należy przyjmować doustnie, raz na dobę, popijając płynem, niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego

Telmisartan powinien być przechowywany w zamkniętym blistrze, gdyż jego tabletki mają właściwości higroskopijne. Tabletki należy wyjmować z blistra w krótkim czasie przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie produktu Telmotens z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (patrz punkt 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

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

Zaburzenia czynności wątroby

Telmisartanu nie należy podawać pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), gdyż telmisartan wydalany jest głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia wątrobowego klirensu telmisartanu. U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby telmisartan można stosować 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 zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy podczas stosowania telmisartanu. Brak jest danych dotyczących stosowania telmisartanu u chorych po niedawno przeprowadzonym przeszczepieniu nerki.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce telmisartanu, może wystąpić u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. 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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACE-Inhibitors), 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 ściany naczyniowej i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej) leczenie produktami leczniczymi, które wpływają na ten układ, takimi jak telmisartan, wiązało się z ostrym niedociśnieniem tętniczym, hiperazotemią, skąpomoczem lub rzadko z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez zahamowanie układu renina-angiotensyna, dlatego stosowanie telmisartanu nie jest u nich zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

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

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

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

Hiperkaliemia

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

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

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

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

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

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

Laktoza

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub złym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni go stosować.

Różnice etniczne

Tak jak obserwuje się w przypadku inhibitorów konwertazy angiotensyny, telmisartan i inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II zdecydowanie mniej skutecznie zmniejszają ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras. Jest to prawdopodobnie wynikiem częstszego występowania małej aktywności reniny osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią lub chorobą niedokrwinną serca może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digiksyna

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

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane

Moczopędne produkty lecznicze oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak telmisartan, zmniejszają utratę potasu wywołaną działaniem diuretyków. Moczopędne produkty lecznicze oszczędzające potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas, mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeśli skojarzone stosowanie jest wskazane ze względu na udokumentowaną hipokaliemię, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

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

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (takie jak kwas acetylosalicylowy w dawkach przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą zmniejszyć przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (np. odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków, które hamują aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, tym ostrą niewydolność nerek, zwykle odwracalną. Dlatego skojarzone leczenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w trakcie leczenia.

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

Diuretyki (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejse stosowanie dużych dawek moczopędnych produktów leczniczych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może spowodować hipowolemię i ryzyko niedociśnienia tętniczego na początku leczenia telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie, które może być rozważane

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) 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 RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

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

Kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak dokładnych danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w ciąży. Badania toksyczności na zwierzętach wykazały wpływ toksyczny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku ekspozycji na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z badań epidemiologicznych z grupą kontrolną 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 przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, 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.

Ekspozycja 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 także punkt 5.3).

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę możliwość sporadycznego występowania zawrotów głowy lub senności związanych z leczeniem przeciwnadciśnieniowym produktami leczniczymi, takimi jak Telmotens.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach z grupą kontrolną placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po telmisartanie była podobna jak po placebo (41,4% wzgl. 43,9%) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość działań niepożądanych nie zależała od dawki, płci, wieku lub rasy pacjentów.

Profile bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn dotyczących układu krążenia i u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym były zbliżone.

Wymienione niżej działania niepożądane związane ze stosowaniem telmisartanu pochodzą z badań klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz z raportów po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Lista ta uwzględnia również ciężkie działania niepożądane oraz działania niepożądane będące przyczyną przerwania leczenia, notowane w trzech długotrwałych badaniach klinicznych z udziałem 21.642 pacjentów otrzymujących telmisartan przez okres do 6 lat w celu zmniejszenia zachorowalności z przyczyn dotyczących układu krążenia.

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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często:

Zakażenia dróg moczowych w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok

Rzadko:

Posocznica, w tym zakończona zgonem¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość
Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkaliemia
Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenność, depresja
Rzadko: Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Omdlenie
Rzadko: Senność

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy

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: Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty
Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby³

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka
Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko: Ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, osłabienie

Rzadko: Objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

Rzadko: Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

^{1,2,3,4}: szczegółowy opis, patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

Opis wybranych działań niepożądanych

Posocznica

W badaniu PROFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz również punkt 5.1).

Niedociśnienie

Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z wyrównanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia.

Nieprawidłowa czynność wątroby / zaburzenia czynności wątroby

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

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 181C, 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:

Najważniejszymi objawami przedawkowania telmisartanu było niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Notowano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i ostrą niewydolność nerek.

Leczenie:

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, specyficznym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT₁). Dzięki dużemu powinowactwu wypiera angiotensynę II z jej miejsc wiążących z podtypem AT₁ receptora, odpowiedzialnego za znane działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT₁. Wybiórczo wiąże się z receptorem AT₁, a wiązanie to jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do AT₂ i innych, słabiej scharakteryzowanych receptorów AT. Nie jest znana funkcja tych receptorów ani możliwy skutek nadmiernego ich pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie jest zwiększane przez telmisartan. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu, ale nie hamuje aktywności reniny w osoczu ani nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu katalizującego również rozkład bradykininy. Dzięki temu telmisartan nie powinien nasilać działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego

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

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

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

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

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

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

Zapobieganie chorobom układu krążenia

W badaniu **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego tymi lekami na częstość zdarzeń ze strony układu krążenia u 25 620 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z chorobą niedokrwinną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwienia, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z potwierdzonymi powikłaniami narządowymi (tj. retinopatia, przerost lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminuria) w wywiadzie. Byli to pacjenci zagrożeni chorobami układu krążenia.

Pacjentów przydzielono losowo do jednej z trzech badanych grup, które otrzymywały: telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), ramipryl w dawce 10 mg (n=8,576) lub skojarzenie obu leków (80 mg telmisartanu plus 10 mg ramiprylu) (n=8502). Średni czas obserwacji wynosił 4,5 roku.

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

Stwierdzono zbliżoną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zapobieganiu wcześniej określone drugorzędowemu punktowi końcowemu, na który składały się: zgon z przyczyn dotyczących układu krążenia, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony zgonem (0,99 [97,5% CI: 0,90–1,08], p [równoważny] = 0,0004), który stanowił główny punkt końcowy referencyjnego badania **HOPE** (**T**he **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

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

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy notowano rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u pacjentów otrzymujących telmisartan. Skojarzone leczenie telmisartanem z ramiprylem nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem każdego z leków w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn dotyczących układu krążenia i śmiertelność ogólna były ilościowo większe w przypadku leczenia skojarzonego. Ponadto, w grupie otrzymującej jednocześnie oba leki znacząco częściej notowano hiperkaliemię, niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i omdlenia. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej grupie pacjentów.

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

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. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz pod nagłówkiem „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”. 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 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 \geq 20 kg i \leq 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 godz. od przyjęcia produktu leczniczego stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego, czy produkt leczniczy był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Liniowość/nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest 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-glikoproteina. 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 dwuwykładnicza, 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 (ang. area under the curve – AUC) zwiększają się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, 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 C_{max} .

Płeć

Obserwowano różnice stężenia 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

Właściwości farmakokinetyczne telmisartanu nie różnią się u pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością 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 czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany 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 działaniom niepożądanym, wynikającym z działania farmakologicznego, 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.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu leczniczego, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejszą masę 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Powidon K25
Meglumina
Laktoza jednowodna
Krospowidon
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry 02B82506 Yellow:
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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alvogen IPCo S.àr.l.
5, Rue Heienhaff

L-1736, Senningerberg
Luksemburg

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

20830

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

2012-12-19

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY
TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2014-11-20