

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zanacodar, 40 mg, tabletki

Zanacodar, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zanacodar, 40 mg, tabletki: Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu

Zanacodar, 80 mg, tabletki: Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 40 mg tabletka zawiera 3,4 mg sodu

Każda 80 mg tabletka zawiera 6,7 mg sodu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Zanacodar, 40 mg: białe lub lekko żółtawe tabletki o podłużnym kształcie

Zanacodar, 80 mg: białe lub lekko żółtawe tabletki o podłużnym kształcie

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 osób dorosłych z:

- jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienności serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami narządowymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów poprawa może nastąpić już po dziennej dawce 20 mg. W przypadku braku osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego krwi, dawka telmisartanu może być zwiększona maksymalnie do 80 mg jeden raz na dobę. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągane po 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie tętnicze krwi działania telmisartanu.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie wiadomo, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych. Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego krwi podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności dostosowanie dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze krwi.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne jest ograniczone doświadczenie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wymagających hemodializy. U tych pacjentów zaleca się podawanie mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 20 mg (patrz punkt 4.4). Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Telmisartan nie jest usuwany z krwi poprzez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

Zanacodar jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie nie powinno przekraczać 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 określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zanacodar u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 oraz 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki telmisartanu należy połknąć w całości raz na dobę, popijając płynem. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zanacodar z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II w okresie ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne metody leczenia nadciśnienia, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami 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 leczniczego Zanacodar pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami odpływu 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. Produkt leczniczy Zanacodar może być stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas leczenia produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

W przypadku stosowania produktu leczniczego Zanacodar u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak jest doświadczenia dotyczącego podawania produktu leczniczego Zanacodar pacjentom po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu

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

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

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA uważa się za absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze krwi powinny być często i 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) leczenie produktami leczniczymi takimi jak telmisartan wpływającymi na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie telmisartanu nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności 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 odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; jeśli jest to wskazane, konieczne może być również dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.

Hiperkaliemia

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

U osób w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością nerek, u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów leczonych równocześnie innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

Przed rozważeniem jednoczesnego stosowania produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii, które należy uwzględnić, należą:

- Cukrzyca, zaburzenia czynności 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, blokery receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.
- Stany współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych blokerami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia blokerami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy blokerów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w obniżaniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie

związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Choroba niedokrwienna serca

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

Sód

Każda tabletką zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to oznacza, że produkt leczniczy uznaje się za "wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna

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

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

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Blokery receptora angiotensyny II, tacy jak telmisartan, 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 je stosować ostrożnie i często monitorować stężenie potasu w surowicy.

Lit

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

Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Produkty lecznicze z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie blokerów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenia czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być podawane z zachowaniem ostrożności, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

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

Leki moczopędne (diuretyki tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

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 tętniczego w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie może być rozważone.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Efekt obniżania ciśnienia tętniczego krwi przez telmisartan może zostać nasilony przez jednoczesne stosowanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Dane badania kliniczne 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 tętnicze, 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 lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, leki narkotyczne bądź leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania blokerów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie blokerów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z blokerami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuację leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie uważa się za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na działanie blokerów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru 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 blokerów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

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

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Zanacodar podczas karmienia piersią, nie jest on zalecany do stosowania w tym okresie. Podczas karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów leczniczych posiadających lepiej ustalony profil bezpieczeństwa stosowania.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania produktów przeciwnadciśnieniowych, takich jak produkt leczniczy Zanacodar, mogą czasami wystąpić omdlenie lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które mogą występować rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo, ogólna częstość występowania działań niepożądanych po telmisartanie była zazwyczaj podobna jak po placebo (41,4% v. 43,9%) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą pacjentów. Profil bezpieczeństwa stosowania telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane opisywano w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Lista obejmuje również poważne

działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku, zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu sześciu lat.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

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

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok	Posocznica, w tym zakończona zgonem ¹	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Eozynofilia, małopłytkowość	
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą), hiponatremia	
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna, depresja	Niepokój	
Zaburzenia układu nerwowego	Omdlenie, zawroty głowy	Senność	
Zaburzenia oka		Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy		
Zaburzenia serca	Bradykardia	Tachykardia	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze ² , niedociśnienie ortostatyczne		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	Duszność, kaszel		Śródmiąższowa choroba płuc ⁴

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10,000 to < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
piersiowej i śródpiersia			
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyskomfort w jamie brzusznej, zaburzenia smaku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowa czynność wątroby / zaburzenia wątroby ³	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka	Obrzęk naczynioruchowy (w tym zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka pęcherzykowa, toksyczne uszkodzenie skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcz mięśni, ból mięśni	Ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek (w tym ostre uszkodzenie nerek)		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej, osłabienie	Objawy grypopodobne	
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	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 zwiększoną częstość występowania posocznicy w porównaniu do placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem (patrz również punkt 5.1).

Niedociśnienie tętnicze

To działanie niepożądane było zgłaszane jako częste u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia czynności wątroby

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

Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do 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,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek.

Postępowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po zastosowaniu doustnym, wybiórczym blokerem 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 krwi wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

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

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego krwi wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe 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 krwi (trough to peak ratio) stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg telmisartanu. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości wyjściowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są niespójne.

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym produktu leczniczego nie został dotychczas określony. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa 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 krwi powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

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

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych, z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipryl 10 mg (n = 8 576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n = 8 502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonymu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (**T**he **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według podobnych kryteriów włączenia co w badaniu ONTARGET do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n = 2 954) lub placebo (n = 2 972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85-1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek,

niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PROfESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [ryzyko względne 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [ryzyko względne 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniono jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą 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 podpunkt „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 tętniczego, 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 i (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 tętnicze i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zanaflex 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 stosowania u pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat wydają się być zasadniczo podobne do danych dotyczących osób dorosłych. Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania 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 stosowania ani skuteczności telmisartanu w populacji dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Telmisartan jest wchłaniany szybko, lecz w różnym stopniu. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej telmisartanu 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 3 godziny od podania stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy z pokarmem.

Liniowość lub nieliniowość

Nie oczekuje się, by niewielkie zmniejszenie wartości AUC powodowało zmniejszenie 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, nieposiadających aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Telmisartan charakteryzuje się dwuwykładniczą farmakokinetyką rozkładu, z okresem półtrwania w fazie końcowej eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan przyjmowany w zalecanej dawce 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 niezmięnionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi < 1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1 000 mL/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1 500 mL/min).

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 osób w podeszłym wieku i u osób w wieku poniżej 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność samców ani samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (K 25) (E1201)
Meglumina
Sodu wodorotlenek (E524)
Mannitol (E 421)
Magnezu stearynian (E470b)
Krospowidon (E1202)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zewnętrzne opakowanie stanowi pudełko tekturowe.

Lek Zanaxodar jest dostępny w blistrach Aluminium/Aluminium zawierających 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 i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká Republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praga 7
Republika Czeska

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

Zanacodar, 40 mg	19680
Zanacodar, 80 mg	19681

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

Zanacodar, 40 mg	09.05.2017
Zanacodar, 80 mg	09.05.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.06.2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<https://www.urpl.gov.pl>