

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmisartan Bluefish, 40 mg, tabletki

Telmisartan Bluefish, 80 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

40 mg: Każda tabletka zawiera 40 mg telmisartanu.

80 mg: Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda 40 mg tabletka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg).

Każda 80 mg tabletka zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Telmisartan Bluefish, 40 mg, tabletki: białe, podłużne tabletki, z wklęsłymi literami LC wytłoczonymi na jednej stronie tabletki.

Wymiary ok. 12,0 mm x 5,9 mm.

Telmisartan Bluefish, 80 mg, tabletki: białe, podłużne tabletki, z wklęsłymi literami LC wytłoczonymi na jednej stronie tabletki.

Wymiary ok. 16,0 mm x 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie nadciśnienia tętniczego samoistnego u osób dorosłych.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z:

- jawną chorobą miażdżycową (choroba wieńcowa, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Zazwyczaj stosowana skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów korzystne może być już stosowanie dawki 20 mg na dobę. Jeśli nie uzyskano pożądaných wartości ciśnienia tętniczego, dawkę telmisartanu można zwiększyć maksymalnie do 80 mg jeden raz na dobę. Telmisartan można również zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd, który wykazuje addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze podczas

stosowania z telmisartanem. Jeśli rozważane jest zwiększenie dawki, należy pamiętać, że maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe jest osiągane zazwyczaj po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

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

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wymagających hemodializoterapii są ograniczone. 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Telmisartan Bluefish jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością 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).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Telmisartan Bluefish u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

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

Sposób podawania

Tabletki telmisartanu należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować podczas posiłku lub 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).
- Niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.

Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek

planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno podawać produktu Telmisartan Bluefish pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność podczas stosowania telmisartanu.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak danych dotyczących stosowania produktu Telmisartan Bluefish u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

U pacjentów ze zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) stężenia sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki leku Telmisartan Bluefish. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem produktu Telmisartan Bluefish. Niedobory płynów i (lub) sodu należy wyrównać przed podaniem produktu Telmisartan Bluefish.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) 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 ścian naczyń 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 wpływających na ten układ, takich jak telmisartan, było związane z ostrym niedociśnieniem, hiperazotemią, oligurią oraz, rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Hiperaldosteronizm pierwotny

Pacjenci z hiperaldosteronizmem pierwotnym przeważnie nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi, działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu u takich pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

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

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

U tych pacjentów podczas stosowania telmisartanu może wystąpić hipoglikemia. Dlatego należy monitorować stężenie glukozy oraz dostosować dawkę insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych, jeśli jest to konieczne.

Hiperkaliemia

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

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

Przed rozpoczęciem jednoczesnego stosowania 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 kuchennej 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 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 ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami 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 antagonistami 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

Podobnie jak obserwowano dla inhibitorów konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób innych ras. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania małej aktywności reniny u osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u osób z kardiomiopatią niedokrwinną lub z chorobami naczyniowo-mózgowymi może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna

Zaobserwowano zwiększenie mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%), podczas jednoczesnego podawania telmisartanu i digoksyny. Podczas

rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Podobnie jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli kuchennej zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym wybiórcze inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim).

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

Nie zalecane jednoczesne stosowanie

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, np. telmisartan, łagodzą utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na stwierdzoną hipokaliemię, należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem, obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Jeżeli jednoczesne stosowanie 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 niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zazwyczaj odwracalna. Dlatego należy zachować ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym czasie.

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

Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętłowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie, które należy rozważyć

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze telmisartanu może być nasilone podczas jednoczesnego stosowania innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Na podstawie właściwości farmakologicznych można się spodziewać, że następujące produkty mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnie)

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Telmisartan Bluefish u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (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 nieznacznego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć tej grupy leków. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne 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 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

Ponieważ brak danych dotyczących stosowania telmisartanu w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu Telmisartan Bluefish w tym okresie. Zaleca się podawanie innych leków, o

ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu Telmisartan Bluefish na płodność samców i samic.

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 Telmisartan Bluefish, mogą czasami wystąpić zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po podaniu telmisartanu była podobna jak w grupie 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 ani z rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

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

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

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 zgonem ¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często:	Niedokrwistość
Rzadko:	Eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
---------	---------------------------------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkaliemia
Rzadko: 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 pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia
Rzadko: Tachykardia

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: Niedociśnienie², niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Dusznosc, kaszel
Bardzo rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc⁴

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty
Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia 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 w osoczu

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

^{1,2,3,4}: szczegółowy opis, patrz 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

Niedociśnienie występowało często u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, poza standardowymi lekami.

Nieprawidłowa czynność wątroby / zaburzenia wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/ zaburzeń 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.

Po zastosowaniu antagonistów 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

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 nieliczne.

Objawy:

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

Leczenie:

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia produktu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, kod ATC: C09CA07

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II (typu 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 wybiórczo wiąże się z receptorem AT₁. To wiązanie 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 w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego

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

W ambulatoryjnych pomiarach ciśnienia tętniczego wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie przez 24 godziny od przyjęcia produktu, w tym również ostatnie 4 godziny przed przyjęciem następnej dawki produktu. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych 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 wyjściowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są niespójne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym telmisartan obniża zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe, nie wpływając na częstość pracy serca. Udział działania moczopędnego i natriuretycznego w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa telmisartanu jest porównywalna ze skutecznością leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez wystąpienia nadciśnienia „z 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 wieńcową, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwinnym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z trzech badanych grup: grupa otrzymująca telmisartan w dawce 80 mg (n=8 542), grupa otrzymująca ramipryl w dawce 10 mg (n=8 576), grupa otrzymująca telmisartanu w dawce 80 mg w skojarzeniu z ramiprylem w dawce 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 (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem 1,13). Współczynnik śmiertelności ze wszystkich przyczyn wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Wykazano, że telmisartan wykazuje podobną skuteczność do ramiprylu w odniesieniu do predefiniowanego drugorzędowego punktu końcowego, złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], który był pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania **HOPE** (**T**he **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), w którym oceniano działanie ramiprylu w porównaniu z działaniem placebo.

W badaniu **TRANSCEND** pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo do grupy stosującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2 954) lub do grupy stosującej placebo (n=2 972), w uzupełnieniu leczenia standardowego. Pozostałe kryteria włączenia były takie, jak w badaniu **ONTARGET**. Średni okres obserwacji wyniósł 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego złożonego 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 ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo w odniesieniu do

predefiniowanego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonym zgonem, udaru mózgu niezakończonym zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, $p = 0,048$)]. Nie wykazano korzystnego wpływu telmisartanu 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 dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były większe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacznie częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu 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 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano większą częstość występowania posocznicy w grupie otrzymującej telmisartan, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, 0,70% wobec 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00–2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była większa u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%), w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14– 3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy podczas stosowania telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano 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”, powyżej.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały 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 (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 ani skuteczności stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

W trwającym cztery tygodnie badaniu z udziałem 76 pacjentów w wieku 6 do < 18 lat z nadciśnieniem tętniczym i znaczną nadwagą, (masa ciała ≥ 20 kg i ≤ 120 kg, średnia masa ciała 74,6 kg) oceniano działanie obniżające ciśnienie tętnicze dwóch dawek telmisartanu - 1 mg/kg (n=29 leczonych) lub 2 mg/kg (n=31 leczonych). Do momentu włączenia nie weryfikowano 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 oceniano u osób dorosłych. Po skorygowaniu o grupę wiekową średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym (pierwszorządowy 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.

U dzieci i młodzieży obserwowano zwiększenie liczby eozynofili, którego nie stwierdzano w populacji osób dorosłych. Związek z leczeniem telmisartanem i znaczenie kliniczne nie są znane.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia biodostępność całkowita 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). Po 3 godzinach od przyjęcia stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego, czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wielowykładnicza, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, bez 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 1 000 ml/min), w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1 500 ml/min).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

W trwającym cztery tygodnie badaniu z udziałem 57 pacjentów w wieku 6 do < 18 lat z nadciśnieniem tętniczym oceniano jako wtórny cel badania właściwości farmakokinetyczne dwóch dawek telmisartanu - 1 mg/kg lub 2 mg/kg. Ocena farmakokinetyki obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz zbadanie różnic związanych z wiekiem. Chociaż badanie było zbyt małe, aby 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, - stężenie maksymalne (C_{max}) u kobiet było trzykrotnie, a pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) dwukrotnie 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 ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii obserwowano zmniejszenie 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 czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności całkowitej 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, narażenie odpowiadające dawkom terapeutycznym powodowało zmniejszenie parametrów czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zmiany w hemodynamice 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.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodków, np. zmniejszenie masy ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek
Powidon K25
Meglumina
Mannitol (E 421)
Magnezu stearynian
Krospowidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Telmisartan Bluefish pakowany jest w blistry z folii Aluminium/Aluminium.

Wielkość opakowań w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 lub 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25092, 25093

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 stycznia 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 maja 2024

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

20/01/2025