

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Micardis 20 mg tabletki  
Micardis 40 mg tabletki  
Micardis 80 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Micardis 20 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 20 mg telmisartanu.

### Micardis 40 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu.

### Micardis 80 mg tabletki

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda 20 mg tabletki zawiera 84 mg sorbitolu (E420).

Każda 40 mg tabletki zawiera 169 mg sorbitolu (E420).

Każda 80 mg tabletki zawiera 338 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

### Micardis 20 mg tabletki

Białe okrągłe tabletki o średnicy 2,5 mm z wytłoczonym kodem „50H” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie.

### Micardis 40 mg tabletki

Białe podłużne tabletki o średnicy 3,8 mm z wytłoczonym kodem „51H” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie.

### Micardis 80 mg tabletki

Białe podłużne tabletki o średnicy 4,6 mm z wytłoczonym kodem „52H” po jednej stronie i logo firmy po drugiej stronie.

## 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 dotyczącymi narządów docelowych

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

#### *Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego*

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych chorych poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do 80 mg jeden raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągnięte po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

#### *Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym*

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 dostosowania dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

#### *Zaburzenia 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.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Micardis 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).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Micardis 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 przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego.

Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości

higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Micardis z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

##### Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno podawać produktu Micardis u chorych 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. Micardis może być stosowany u chorych z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

##### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

##### Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

U chorych z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak jest danych dotyczących stosowania produktu Micardis u chorych po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

##### Zmniejszenie objętości krwi krążącej

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

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

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie produktów leczniczych takich jak telmisartan wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

### Pierwotny hiperaldosteronizm

Chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna.

Tak więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

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

### Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

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

### Hiperkaliemia

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

U osób w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek, u cukrzyków, u pacjentów przyjmujących równocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami hiperkaliemia może prowadzić do śmierci.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu produktów leczniczych, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści i ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej produktów leczniczych, oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora

- angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i 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).

#### Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji chorych rasy czarnej z podwyższonym ciśnieniem tętniczym.

#### Inne

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

#### Sorbitol

##### Micardis 20 mg tabletki

Produkt leczniczy Micardis 20 mg tabletki zawiera 84,32 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

##### Micardis 40 mg tabletki

Produkt leczniczy Micardis 40 mg tabletki zawiera 168,64 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

##### Micardis 80 mg tabletki

Produkt leczniczy Micardis 80 mg tabletki zawiera 337,28 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Sód

Każda tabletkka 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 w zakresie terapeutycznym.

Tak jak to ma miejsce w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz 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, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

Nie zalecane jednoczesne stosowanie.

#### Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak temisartan, łagodzą utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich równoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na stwierdzoną hipokaliemię, należy te leki stosować ostrożnie i często monitorować stężenie potasu w surowicy.

#### Lit

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

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności.

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z 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 zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii 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 ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

#### Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętłowe)

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

Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone.

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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

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

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

#### Kortykosteroidy (podawane ogólnie)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

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

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Micardis u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz 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

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

#### Płodność

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



## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po telmisartanie była 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 chorego. 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 poważne działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często:	Zakażenia dróg moczowych w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok
Rzadko:	Posocznica, w tym zakończona zgonem <sup>1</sup>

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często:	Niedokrwistość
Rzadko:	Eozynofilia, małopłytkowość

#### Zaburzenia układu immunologicznego

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

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Bezsenność, depresja,
Rzadko:	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często:	Omdlenie
Rzadko:	Senność
Zaburzenia oka:	
Rzadko:	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Bradykardia
Rzadko:	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Niedociśnienie <sup>2</sup> , niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność, kaszel
Bardzo rzadko:	Śródmiąższowa choroba płuc <sup>4</sup>
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 wątroby <sup>3</sup>
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

<sup>1,2,3,4</sup>: szczegółowy opis, patrz podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Posocznica*

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

### *Niedociśnienie*

Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z 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 do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

### *Śródmiąższowa choroba płuc*

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +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.

### Postępowanie

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

#### Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym, po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT<sub>1</sub>). Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT<sub>1</sub> receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego*

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągnięte zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godz. od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godz. przed przyjęciem następnej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (through to peak ratio), stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z innymi produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych

telmisartanem, była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

#### *Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym*

W badaniu **ONTARGET** (**O**ngoing **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=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), 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%), 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 również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonym drugorzędowym punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w 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 ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania śmiertelności 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% [zmniejszenie ryzyka 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%) [zmniejszenie ryzyka 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.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista<sup>r</sup>tan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz pod nagłówkiem „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

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

### Dzieci i młodzież

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

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze dwóch dawek telmisartanu oceniano u 76 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i znaczną nadwagą, w wieku 6 do < 18 lat (masa ciała  $\geq 20$  kg i  $\leq 120$  kg, średnia masa ciała 74,6 kg), po podaniu telmisartanu 1 mg/kg (n=29 leczonych) lub 2 mg/kg (n=31 leczonych) przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Do momentu włączenia nie diagnozowano obecności wtórnego nadciśnienia tętniczego. W przypadku niektórych badanych pacjentów zastosowano dawki większe niż dawki zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, osiągając dawkę dobową porównywalną do dawki 160 mg, którą testowano u osób dorosłych. Po skorygowaniu o grupę wiekową średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła -14,5 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan w dawce 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan 1 mg/kg oraz -6,0 (2,4) mmHg w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła odpowiednio -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg oraz -3,5 (2,1) mmHg. Zmiana zależała od dawki. Uzyskane w tym badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat wydają się być zasadniczo podobne do danych dotyczących osób dorosłych. Nie oceniono długotrwałej terapii telmisartanem u dzieci i młodzieży.

Obserwowanego w tej populacji zwiększenia liczby eozynofili nie stwierdzano w populacji dorosłych. Jego istotność i znaczenie kliniczne nie są znane.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ( $AUC_{0-\infty}$ ) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godz. od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy preparat był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

### Liniowość lub nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi.  $C_{max}$  i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

### Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym ( $V_{dss}$ ) wynosi około 500 l.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał

kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci nie zmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy ( $Cl_{tot}$ ) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

#### 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 powyżej i poniżej 65 lat.

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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



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

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, 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.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon (K25)  
Meglumina  
Sodu wodorotlenek  
Sorbitol (E420)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Micardis 20 mg tabletki  
3 lata

Micardis 40 mg i 80 mg tabletki  
4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych wymagań dotyczących temperatury przechowywania.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium (PA/A1/PVC/A1 lub PA/PA/A1/PVC/A1). Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Micardis 20 mg tabletki  
Wielkość opakowań: blistry po 14, 28, 56 lub 98 tabletek.

Micardis 40 mg i 80 mg tabletki  
Wielkość opakowań: blistry po 14, 28, 56, 84 lub 98 tabletek lub pojedynczy perforowany blister zawierający 28 x 1, 30 x 1 lub 90 x 1 tabletkę; opakowania zbiorcze zawierające 360 (4 opakowania po 90 x 1) tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Telmisartan należy przechowywać w szczelnym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed przyjęciem.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim/Rhein  
Niemcy

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Micardis 20 mg tabletki

EU/1/98/090/009 (14 tabletek)  
EU/1/98/090/010 (28 tabletek)  
EU/1/98/090/011 (56 tabletek)  
EU/1/98/090/012 (98 tabletek)

### Micardis 40 mg tabletki

EU/1/98/090/001 (14 tabletek)  
EU/1/98/090/002 (28 tabletek)  
EU/1/98/090/003 (56 tabletek)  
EU/1/98/090/004 (98 tabletek)  
EU/1/98/090/013 (28 x 1 tabletki)  
EU/1/98/090/015 (84 tabletki)  
EU/1/98/090/017 (30 x 1 tabletki)  
EU/1/98/090/019 (90 x 1 tabletki)  
EU/1/98/090/021 (4 x 90 x 1 tabletki)

### Micardis 80 mg tabletki

EU/1/98/090/005 (14 tabletek)  
EU/1/98/090/006 (28 tabletek)  
EU/1/98/090/007 (56 tabletek)  
EU/1/98/090/008 (98 tabletek)  
EU/1/98/090/014 (28 x 1 tabletki)  
EU/1/98/090/016 (84 tabletki)  
EU/1/98/090/018 (30 x 1 tabletki)  
EU/1/98/090/020 (90 x 1 tabletki)  
EU/1/98/090/022 (4 x 90 x 1 tabletki)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 1998  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2008

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

26/11/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.