

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telmisartan EGIS 40 mg potahované tablety
Telmisartan EGIS 80 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje telmisartanum 40 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

217,35 mg laktosy (jako monohydrát laktosy)

Jedna potahovaná tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

434,70 mg laktosy (jako monohydrát laktosy)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Žluté, potahované tablety, tvaru tobolky, s vyrytým znakem „40“ na jedné straně a „T“ na straně druhé.

Rozměr tablety: přibližně 12,1 mm x 6,1 mm

Žluté, potahované tablety, tvaru tobolky, s vyrytým znakem „80“ na jedné straně a „T“ na straně druhé.

Rozměr tablety: přibližně 16,3 mm x 8,0 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u dospělých pacientů:

- s manifestním aterotrombotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemické choroby srdeční nebo cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních tepen) nebo
- s diabetes mellitus typu 2 s prokázaným orgánovým postižením

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba esenciální hypertenze

Obvyklá účinná dávka je 40 mg jednou denně. U některých pacientů se příznivý výsledek dostavuje již při denní dávce 20 mg. (Přípravek Telmisartan EGIS v síle 20 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem telmisartanu v síle 20 mg). V případech, kdy se nedosáhne požadovaných hodnot krevního tlaku, lze dávku telmisartanu zvýšit až na 80 mg jednou denně. Alternativně lze telmisartan použít v kombinaci s thiazidovými diuretiky jako např. hydrochlorothiazidem, u něhož bylo prokázáno, že působí aditivně při snižování krevního tlaku pomocí telmisartanu. Pokud se uvažuje o zvyšování dávek, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech terapie (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární prevence

Doporučená dávka je 80 mg jednou denně. Nejsou k dispozici údaje o tom, zda dávky telmisartanu nižší než 80 mg jsou účinné při snižování kardiovaskulární morbidity.

Při zahájení léčby telmisartanem ke snížení kardiovaskulární morbidity se doporučuje pečlivé sledování krevního tlaku. V některých případech může být nezbytné upravit léky snižující krevní tlak.

Zvláštní skupiny populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávek. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4), (Přípravek Telmisartan EGIS v síle 20 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem telmisartanu v síle 20 mg).

Porucha funkce jater

Telmisartan EGIS je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater by dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla stanovena.

Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale doporučené dávkování stanovit nelze.

Způsob podání

Tablety obsahující telmisartan se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Vzhledem k hygroskopickým vlastnostem musí být tablety s telmisartanem uchovávány v uzavřeném blistru. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Obstrukce žlučových.
- Závažná porucha funkce jater.

Současné užívání přípravku Telmisartan EGIS s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Poškození jater

Vzhledem k tomu, že se telmisartan vylučuje především žlučí, nesmí být telmisartan podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo těžkým poškozením jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s mírným až středně závažným poškozením jater by se měl telmisartan podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotensin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti.

Renální poškození a transplantace ledvin

U pacientů s poškozením ledvin, kteří užívají telmisartan, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu pacientům po transplantaci ledvin.

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce telmisartanu může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním telmisartanu korigovat, stejně jako snížení intravaskulárního objemu nebo deplece sodíku.

Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací renin-angiotensin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisejí převážně na aktivitě renin-angiotensin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotensinového systému. V těchto případech se proto léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatancií, je třeba věnovat zvlášť zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukosy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalémie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotensin-aldosteronový systém, může vést k hyperkalémii.

U starších pacientů, u pacientů s poškozením funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými přidruženými příhodami, může být hyperkalémie fatální.

Před zvažováním současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotensin-aldosteronový systém, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika. Hlavní rizikové faktory hyperkalémie, které je třeba zvažovat:

- Diabetes mellitus, poškození ledvin, věk (>70 let).
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotensin-aldosteronový systém, a/nebo s přípravky doplňujícími draslík. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalémii, jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotensinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Přidružené příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení podmínek pro funkci ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U rizikových pacientů se doporučuje hladinu draslíku v séru pečlivě monitorovat (viz bod 4.5).

Laktosa

Vzhledem k tomu, že Telmisartan EGIS obsahuje monohydrát laktosy, nemají tento přípravek užívat pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Etnické odlišnosti

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin, také telmisartan a další antagonisté receptoru angiotensinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniků černé pleti.

Další upozornění

Analogicky jako u kterýchkoli jiných antihypertenziv může dojít při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Digoxin

Pokud byl telmisartan podáván současně s digoxinem, bylo pozorováno střední zvýšení dosažení maximální koncentrace (49 %) a minimální koncentrace (20 %) digoxinu. Při zahájení, úpravě a

ukončení podávání telmisartanu byly monitorovány hladiny digoxinu s cílem zachovat jeho hladiny v rámci terapeutického rozmezí.

Tak jako ostatní léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotensin-aldosteronový systém může telmisartan vyvolat hyperkalemii (viz bod 4.4). Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, které mohou také vyvolat hyperkalemii (náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotensinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.

Výskyt hyperkalemie závisí na přidružených rizikových faktorech. Riziko se zvyšuje v případě výše uvedených léčebných kombinací. Riziko je zvláště vysoké při kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a při kombinaci s náhražkami soli obsahující draslík. Kombinace např. s ACE inhibitory nebo s NSA představují menší riziko za předpokladu, že jsou přesně dodržována opatření při podávání.

Současné podávání se nedoporučuje

Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotensinu II, jako telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku, navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík, mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalémie, je nutno je podávat opatrně a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicita, a také při současném podávání lithia a antagonistů receptoru angiotensinu II včetně telmisartanu. Pokud se ukáže kombinované podávání jako nezbytné, doporučuje se pečlivě monitorovat sérové hladiny lithia.

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

NSAID (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotensinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotensinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno podávat takovou kombinaci velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik jako je furosemid (kličkové diuretikum) a hydrochlorothiazid (thiazidové diuretikum) může vést k volumové depleci a k riziku vzniku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem.

Současné podávání, které je nutno zvažovat

Jiná antihypertenziva

Účinek telmisartanu na snížení krevního tlaku může být zvýrazněn při současném podávání jiných antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalémie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání telmisartanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotensinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotensinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie), (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotensinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotensinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání telmisartanu během kojení, Telmisartan EGIS se nedoporučuje a je vhodnější zvolit jinou léčbu, s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy jako je Telmisartan EGIS může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzácně ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) se mohou objevit závažné nežádoucí účinky včetně anafylaktické reakce a angioedému a akutního renálního selhání.

V kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu obvykle srovnatelný s placebem (41,4 % oproti 43,9 %). Výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů.

Bezpečnostní profil telmisartanu podávaného pacientům ke snížení kardiovaskulární morbidity byl shodný s bezpečnostním profilem zjištěným u pacientů s hypertenzí.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny z kontrolovaných klinických studií u pacientů s hypertenzí a z postmarketingových sledování. Dále se vycházelo z hlášení závažných nežádoucích příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Méně časté: Infekce močových cest včetně cystitidy, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy

Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anémie

Vzácné: Eozinofilie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktická reakce, přecitlivělost

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalémie

Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Insomnie, deprese

Vzácné: Úzkost

Poruchy nervového systému

Méně časté: Synkopa

Vzácné: Somnolence

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy vidění

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Vertigo

Srdeční poruchy

Méně časté: Bradykardie

Vzácné: Tachykardie

Cévní poruchy

Méně časté: Hypotenze², ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, kašel

Velmi vzácné: Intersticiální plicní nemoc³

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení

Vzácné: Sucho v ústech, žaludeční nevolnost, dysgeuzie

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy⁴

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka

Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, urticaria, polékový exantém, toxický exantém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: Bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie

Vzácné: Artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Poškození ledvin včetně akutního renálního selhání

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Bolesti na hrudi, astenie (slabost)

Vzácné: Onemocnění připomínající chřipku

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Vzácné: Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi,

(1, 2, 3, 4: pro další popis, viz část „*Popis vybraných nežádoucích účinků*“).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem.

Událost může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

Hypotenze

Tento nežádoucí účinek byl hlášen jako častý u pacientů s upraveným krevním tlakem, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbididy nad rámec standardní péče.

Intersticiální plicní nemoc

Na základě post-marketingových zkušeností byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z postmarketingových zkušeností se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování u člověka.

Příznaky

Nejnápadnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; vyskytla se také bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatininu a akutní renální selhání.

Terapie

Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Léčba závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzi, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a doplnit objem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté angiotensinu II, samotní,

ATC kód: C09CA07

Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonistu receptoru angiotensinu II (typ AT1) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotensin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT1, který odpovídá za známé působení angiotensinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT1 žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT2 a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotensinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u člověka plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotensin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u člověka téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotensinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinapilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ fenoménu. V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin.

Kardiovaskulární prevence

Klinická studie **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli náhodně zařazeni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n=8502) a následně sledováni po dobu průměrně 4,5 roku.

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7 %) a ramipril (16,5 %) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI; 0,93-1,10, p=0,0019 (non-inferiorita), v rozpětí 1,13). Úmrtnost ze všech příčin byla u pacientů léčených telmisartanem 11,6 %, u ramiprilu 11,8 %.

Telmisartan byl také podobně účinný jako ramipril, pokud se týká předem stanoveného sekundárního cílového parametru účinnosti - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI; 0,90-1,08, p=0,0004 (non-inferiorita))], které byly primárním cílovým parametrem účinnosti referenční studie HOPE (z anglického **H**eat **O**utcomes **P**revention **E**valuation), která zkoumala účinek ramiprilu oproti placebu.

Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující inhibitory ACE, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n=2954) nebo placebo (n=2972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru

(úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) - 15,7 % telmisartan, 17,0 % placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI; 0,81-1,05, p=0,22). Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI; 0,76-1,00, p=0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03, 95% CI; 0,85-1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze. Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu hyperkalémie, renálního selhání, hypotenze a synkop. U této skupiny pacientů se proto používání kombinace telmisartanu s ramiprilem nedoporučuje.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70 % oproti 0,49 % [RR 1,43 (95% CI; 1,00-2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33 %) oproti pacientům léčeným placebem (0,16 %) [RR 2,07 (95% CI; 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nález nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Podrobnější informace najdete výše pod nadpisem „Kardiovaskulární prevence“. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalémie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalémie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena.

Hypotenzní účinky dvou dávek telmisartanu byly hodnoceny u 76 pacientů s hypertenzí, převážně s nadváhou ve věku 6 až 18 let (tělesná hmotnost ≥ 20 kg a ≤ 120 kg, průměrně 74,6 kg) po podání telmisartanu v dávce 1 mg/kg (n = 29 léčených pacientů) nebo 2 mg/kg (n = 31 léčených pacientů) po dobu 4 týdnů léčby. Sekundární hypertenze nebyla do hodnocení zahrnuta. U některých sledovaných pacientů byly užívané dávky vyšší, než jsou doporučené k léčbě hypertenze u dospělé populace a dosáhly denní dávky srovnatelné se 160 mg, která byla testována u dospělých pacientů. Průměrné změny systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu (primární cíl), upravené s ohledem na věkovou skupinu, byly -14,5 (1,7) mmHg ve skupině s telmisartanem 2 mg, -9,7 (1,7) mmHg ve skupině

s telmisartanem 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mmHg ve skupině s placebem. Upravené změny diastolického tlaku oproti výchozímu stavu byly -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg a -3,5 (2,1) mmHg. Změna byla závislá na dávce. Údaje o bezpečnosti z této studie u pacientů ve věku 6 až 18 let jsou obecně podobné jako u dospělých. Bezpečnost dlouhodobé léčby telmisartanem u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

Zvýšení eosinofilů hlášené v této skupině pacientů nebylo u dospělých zaznamenáno. Jeho klinický význam a závažnost nejsou známy.

Tyto klinické údaje neumožňují stanovit účinnost a bezpečnost telmisartanu u pediatrické populace s hypertenzí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou.

V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a nitrožilním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná substance. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Farmakokinetika dvou dávek telmisartanu byla hodnocena jako sekundární cíl u pacientů s hypertenzí (n=57) ve věku od 6 do 18 let po podání telmisartanu 1 mg/kg nebo 2 mg/kg po dobu 4 týdnů léčby. Farmakokinetické parametry zahrnovaly stanovení ustáleného stavu telmisartanu u dětí a dospívajících a hodnocení rozdílů v závislosti na věku. Přestože studie byla příliš malá pro významné posouzení farmakokinetiky u dětí mladších 12 let, výsledky jsou obecně v souladu s nálezy u dospělých a potvrzují nelinearitu telmisartanu, zejména pro C_{max} .

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se u starších pacientů a pacientů mladších než 65 let neliší.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících hemodialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s ledvinovou nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z preklinického hodnocení jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin, tak antagonistů receptoru angiotensinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku.

U potkanů a psů byly rovněž pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie ledvinových juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin a antagonistů receptoru angiotensinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

Testy *in vitro* neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hydroxid sodný

Povidon 25

Meglumin

Monohydrát laktosy

Krospovidon

Žlutý oxid železitý (E172)

Magnesium-stearát

Potah tablety:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol 400

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Aluminium/aluminium blistry – Al fólie tvarovatelná za studena a pevná tvrzená hliníková fólie

Velikosti balení: Blistr se 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90 nebo 98 tabletami

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Telmisartan EGIS 40 mg potahované tablety: 58/500/12-C
Telmisartan EGIS 80 mg potahované tablety: 58/501/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 8. 2012
Datum posledního prodloužení registrace: 28. 2. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 12. 2020