

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telmisartan Sandoz 80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 306,761 laktosy (jako laktosa bezvodá a monohydrát laktosy) a 3,88 mg (0,169 mmol) sodíku (jako hydroxid sodný).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé, oválné, hladké tablety s půlicí rýhou na jedné straně a vyrytým označením „80“ na druhé straně. Tablety jsou 14,7–15,0 mm dlouhé a 8,2–8,6 mm široké.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

Kardiovaskulární prevence:

Snížení kardiovaskulární morbidity u dospělých:

- s manifestním aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemické choroby srdeční nebo cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních tepen)
- 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 přínosného účinku dosahuje již při denní dávce 20 mg. V případech, kdy se nedosáhne požadovaných hodnot krevního tlaku, může být dávka telmisartanu zvýšena až na 80 mg jednou denně. Alternativně lze telmisartan použít v kombinaci s thiazidovými diuretiky, např. hydrochlorothiazidem, u něhož bylo prokázáno, že působí aditivně při snižování krevního tlaku pomocí telmisartanu. Pokud se uvažuje o zvyšování dávek, je třeba mít na paměti, že maximálního antihypertenzivního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech léčby (viz bod 5.1).

Kardiovaskulární prevence

Doporučená dávka je 80 mg jednou denně. Není známo, 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, a v některých případech může být nezbytné upravit dávkování léčivých přípravků snižujících krevní tlak.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou k dispozici jen omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávek.

Porucha funkce jater

Telmisartan Sandoz je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá dávka překročit 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Telmisartan Sandoz 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

Telmisartan tablety se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Obstrukce žlučových cest.
- Závažné poškození funkce jater.
- Současné užívání přípravku Telmisartan Sandoz s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze s ověřeným profilem bezpečnosti při podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že se telmisartan vylučuje především žlučí, Telmisartan Sandoz nesmí být podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučových cest nebo těžkým jaterním poškozením (viz

bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater se má telmisartan podávat se zvýšenou opatrností.

Renovaskulární hypertenze

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

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

Je-li Telmisartan Sandoz podáván pacientům s poruchou funkce ledvin, doporučuje se pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Telmisartan Sandoz pacientům po transplantaci ledvin.

Intravaskulární hypovolemie

U pacientů s poklesem intravaskulárního objemu a/nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení, se zejména po první dávce přípravku Telmisartan Sandoz může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy se mají ještě před podáním přípravku Telmisartan Sandoz korigovat. Stejně tak je před podáním přípravku Telmisartan Sandoz nutno korigovat snížení intravaskulárního objemu a/nebo deplece sodíku.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie 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 spojené se stimulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů s vážným městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém, jako je 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-angiotenzinového systému. V těchto případech se proto léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatancií je zapotřebí věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

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

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, může vést k hyperkalemii.

U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s některými přidruženými

příhodami, může být hyperkalemie fatální.

Před zvažováním současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Mezi hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba vzít v úvahu, patří:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (> 70 let).
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, a/nebo s přípravky doplňujícími draslík. Mezi léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalemii, patří doplňky solí obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní antiflogistika (NSAID, 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 pečlivé monitorování hladiny draslíku (viz bod 4.5).

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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 bylo pozorováno u inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II také zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniků černé pleti.

Další

Stejně 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

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu maximální plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Stejně jako ostatní léčiva ovlivňující renin-angiotenzin-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 (doplňky solí obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní antiflogistika (NSAID, 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 draslík šetřícími diuretiky

a při kombinaci s doplňky soli obsahující draslík. Kombinace např. s ACE inhibitory nebo NSAID 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 angiotenzinu II jako telmisartan zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, např. spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, doplňky obsahující draslík nebo doplňky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat opatrně a za častého monitorování hladin draslíku v séru.

Lithium

Při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicity. Pokud se kombinované podávání jeví jako nezbytné, doporučuje se pečlivé monitorování sérové hladiny lithia.

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzivní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů se zhoršenou renální funkcí (např. u dehydrovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu 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 příčně hydratováni a je třeba zvážit kontroly renální funkce po zahájení léčby a v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5násobnému zvýšení AUC₀₋₂₄ 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 objemové 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 zvýšen 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, hyperkalemie 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 základě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýšit hypotenzní účinek všech antihypertenziv včetně telmisartanu: baklofen, amifostin. Kromě toho může být ortostatická hypotenze zvýrazněna alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

Kortikosteroidy (systémové použití)

Snížení antihypertenzivního účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Adekvátní údaje o podávání přípravku Telmisartan Sandoz těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly přesvědčivé; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje ohledně rizika při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s ověřeným profilem bezpečnosti při podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovená, léčba antagonisty receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu 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, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvuková kontrola funkce ledvin a lebky.

Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni z hlediska hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Telmisartan Sandoz během kojení, telmisartan se nedoporučuje a preferovány jsou jiné léky s lépe stanoveným bezpečnostním profilem, zvláště při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Vzácně ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) se mohou objevit závažné nežádoucí účinky včetně anafylaktické reakce a angioedému a akutní renální selhání.

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů léčených na hypertenzi byl celkový výskyt

nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu obvykle srovnatelný s placebem (41,4 % vs 43,9 %). Výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu u pacientů léčených na snížení kardiovaskulární morbidity se shoduje s bezpečnostním profilem pro pacienty léčené na hypertenzi.

Následující nežádoucí účinky byly shromážděny ze všech kontrolovaných klinických studií u pacientů léčených na hypertenzi a z hlášení po uvedení na trh. Přehled zahrnuje také vážné nežádoucí účinky a nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby zaznamenané ve třech dlouhodobých studiích s 21642 pacienty léčenými telmisartanem na redukci kardiovaskulární morbidity po dobu až šesti let.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu řazeny dle následující klasifikace:

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 ($< 1/10000$).

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

Infekce a infestace

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

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: Hyperkalemie

Vzácné: Hypoglykemie (u diabetických pacientů)

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Deprese, nespavost

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: Dušnost, kašel

Velmi vzácné: Intersticiální plicní nemoc³

Gastrointestinální poruchy

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

Vzácné: Žaludeční nevolnost, sucho v ústech

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Hyperhidróza, pruritus, vyrážka

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: Myalgie, bolesti zad (například ischias), svalové spasmy

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, asténie (slabost)

Vzácné: Symptomy připomínající chřipku

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Vzácné: Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zvýšení krevní hladiny kreatinfosfokinázy, pokles hemoglobinu

^{1, 2, 3, 4}: pro další popis, viz část „*Popis vybraných nežádoucích účinků*“

Popis vybraných nežádoucích účinků

¹Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse při užití telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodným nálezem nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

²Hypotenze

Tento nežádoucí účinek byl zaznamenán jako častý u pacientů s kontrolovaným krevním tlakem, kteří byli léčeni telmisartanem ke snížení kardiovaskulární morbidity jako přídavek ke standardní léčbě.

³Intersticiální plicní nemoc

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

⁴Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových 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: Nejvýraznějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; dále se vyskytla 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 vyvolání 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 angiotenzinu II, samotní; ATC kód: C09CA07

Mechanismus účinku

Telmisartan je perorálně aktivní a specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁). Telmisartan s vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor AT₁. 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 angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (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 kompletně inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem 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. Maximálního snížení krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává v průběhu dlouhodobé terapie. Antihypertenzivní účinek trvá konstantně 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 stejnoměrně nad 80 %. Zjevně existuje závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK)

nejdou jednotné.

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

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 angiotenzin.

Kardiovaskulární prevence

Klinická studie **ONTARGET** (z anglického **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 randomizováni 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.

Telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril na 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. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7 %) a ramipril (16,5 %) byl podobný. Poměr rizika pro telmisartan ve srovnání s ramipilem byl 1,01 (97,5 % CI 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019, 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 infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda [0,99 (97,5 % CI 0,90 - 1,08, p (non-inferiorita) = 0,0004)], které byly primárním cílovým parametrem účinnosti referenční studie HOPE (z anglického Heart Outcomes Prevention Evaluation), která zkoumala účinek ramiprilu ve srovnání s placebem.

Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE-inhibitory s jinak stejnými vstupními kritérii 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 poměrem rizika 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 (poměr rizika 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 ramipilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramipilem 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 hyperkalemie, renálního selhání, hypotenze a synkop. U této skupiny pacientů se proto používání kombinace

telmisartanu s ramipilem 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 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spolehlivosti 1,00-2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33 %) vs. pacienti léčení placebem (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spolehlivosti 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezný 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 diabetes 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 diabetes 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 hyperkalemie, 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 inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes 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 (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost telmisartanu u dětí a dospívajících mladších 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 použity 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) mm Hg ve skupině s telmisartanem 2 mg, -9,7 (1,7) mm Hg ve skupině s telmisartanem 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mm Hg ve skupině s placebem. Upravené změny diastolického tlaku oproti výchozímu stavu byly -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg a -3,5 (2,1) mm Hg. Změna byla závislá na dávce. Údaje o bezpečnosti z této studie u pacientů ve věku 6 až 18 let byly 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 vstřebané množství kolísá. Průměrná hodnota absolutní

biologické dostupnosti telmisartanu činí asi 50 %. Pokud se telmisartan podává současně s jídlem, pohybuje se snížení 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 snížení AUC mohlo 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 ne-linearitu 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 v porovnání s muži.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírným až středně vážným a vážným poškozením funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě. Nicméně u pacientů s renální insuficiencí 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 poškozením funkce ledvin nemění.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poškozením funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poškozením 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 předklinického hodnocení inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin i antagonistů receptoru angiotenzinu 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 angiotenzin a antagonistů receptoru angiotenzinu 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 myši.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný
Meglumin
Povidon 25
Monohydrát laktosy
Povidon K30
Krospovidon
Laktosa
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry obsahující 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablet. Al/Al jednodávkové blistry obsahující 28 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/1046/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 7. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 8. 2021