

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tezeo 80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna tableta obsahuje 324,40 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až světle žluté bikonvexní tablety protáhlého tvaru s označením “80“ na jedné straně o délce přibližně 16 mm, šířce přibližně 8 mm a tloušťce 4,2-4,8 mm.

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, cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních tepen) nebo
- s diabetem mellitem 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. Podání dávky 20 mg může být dosaženo rozpuštěním 40mg tablety. V případech, kdy se nedosáhne požadovaných hodnot krevního tlaku, lze dávku telmisartanu zvýšit až na 80 mg jednou denně. 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). 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.

Kardiovaskulární prevence

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

Porucha funkce ledvin

U pacientů se závažnou 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 závažnou poruchou funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravě dávkování. Telmisartan nelze odstranit z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

Porucha funkce jater

Přípravek Tezeo je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nemá dávka přesáhnout 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tezeo 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 přípravku Tezeo se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

Opatření při zacházení s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Telmisartan musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku 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 Tezeo s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem 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 blokátorů receptoru angiotenzinu II (AIIRAs) nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu 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 blokátorů 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, nesmí být přípravek Tezeo podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se má přípravek Tezeo 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-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou renálních funkcí, kteří užívají přípravek Tezeo, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu pacientům po transplantaci ledvin.

Telmisartan nelze odstranit z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný

Pacienti s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku. U pacientů s poklesem objemu a/nebo koncentrace sodíku např. v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení se zejména po první dávce přípravku Tezeo může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy se mají ještě před podáním telmisartanu korigovat, stejně jako 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 provázené stimulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisejí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-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, 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 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 hypoglykemie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulínu 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 určitými interkurentními příhodami, může být hyperkalemie fatální.

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

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat:

- 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. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalemii jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, blokátory receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení stavu 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).

Etnické odlišnosti

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, také telmisartan a další blokátory receptoru angiotenzinu 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.

Ischemická choroba srdeční 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.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených blokátory receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení blokátorů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba telmisartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 324,40 mg sorbitolu v jedné tabletě. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy nemají užívat tento léčivý přípravek.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikováno (viz bod 4.3)

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové 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.

Tak jako ostatní léčivé přípravky 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 (náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotenzinu 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 draslík šetřícími diuretiky a při kombinaci s náhražkami soli obsahujícími 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

Blokátory receptoru angiotenzinu 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 hypokalemie, je nutno je podávat opatrně a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

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

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek blokátorů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání blokátorů 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 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 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 po zahájení léčby telmisartanem vést k volumdepleci a k riziku vzniku hypotenze.

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 hodnocení ukázaly, že duální blokáda renin-angiotensin-aldosteronového systému (RAAS) pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích příhod, 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 podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léčivých přípravků 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 blokátorů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání blokátorů receptoru angiotenzinu 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 blokátorů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu 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 blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči blokátorům 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 vůči blokátorům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly blokátory receptoru angiotenzinu 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 přípravku Tezeo během kojení, přípravek Tezeo se nedoporučuje a je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe stanoveným 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 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 přípravek Tezeo, může v některých případech způsobovat mdloby nebo závrať.

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 kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí 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 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 účinků a nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21 642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

Tabulkový seznam 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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); 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, zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy

Vzácné: Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anemie

Vzácné: Eosinofilie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktická reakce, přecitlivělost

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalemie

Vzácné: Hypoglykemie (u diabetických pacientů), hyponatremie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Insomnie, deprese

Vzácné: Úzkost

Poruchy nervového systému

Méně časté: Synkopa, závrať

Vzácné: Somnolence

Poruchy oka

Vzácné: Poruchy zraku

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 nemoc⁴

Gastrointestinální poruchy

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

Vzácné: Sucho v ústech, diskomfort v oblasti břicha, dysgeuzie

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy³

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Pruritus, zvýšené pocení, kožní 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: Bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie

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

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: Porucha funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Bolesti na hrudi, astenie (slabost)

Vzácné:	Onemocnění připomínající chřipku
<u>Vyšetření</u>	
Méně časté:	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi
Vzácné:	Pokles hladin hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy

^{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 užití telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nález 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 morbidity nad rámec standardní péče.

Abnormální jaterní funkce/porucha funkce jater

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

Intersticiální 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.

Intestinální angioedém

Po užití blokátorů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny případy intestinálního angioedému (viz bod 4.4).

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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

Příznaky

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

Léčba

Telmisartan nelze odstranit hemofiltrací a není dialyzovatelný.. Pacient má být pečlivě monitorován, léčba má 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:, blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARB), samotní;
ATC kód: C09CA07

Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický blokátor receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěšňuje 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. 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 zcela 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. 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 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 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetu mellitu 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makroalbuminurie nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli náhodně zařazeni do jedné z 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) 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 kongestivního 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 ramiprilem bylo 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 infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody (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 **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation), která zkoumala účinek ramiprilu ve srovnání s placebem.

Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE inhibitory, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n = 2 954) nebo placebo (n = 2 972), 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 kongestivního 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 hyperkalemie, 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 % 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 diabetem mellitem 2. typu se známými poškození cílových orgánů. Podrobnější informace viz výše uvedený odstavec s nápisem „Kardiovaskulární prevence“.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 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 ke standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitem 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 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) mm Hg ve skupině s telmisartanem 2 mg/kg, -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 hladin 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 vstřebávání 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 1 000 ml/min.) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1 500 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 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 a 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 ledvinnou 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 předklinického hodnocení jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, tak 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 blokátorů 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 myší.

Nebyly zjištěny žádné účinky telmisartanu na samčí ani samičí fertilitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Meglumin
Sorbitol (E420)
Hydroxid sodný
Povidon 25
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium blistr, papírová krabička.

Velikosti balení: 28, 30, 56, 90 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Telmisartan musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet.

Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/312/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 4. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 8. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 6. 2026