

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan ratiopharm 40 mg
Telmisartan ratiopharm 80 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Telmisartan ratiopharm 40 mg: každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu.
Telmisartan ratiopharm 80 mg: každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Telmisartan ratiopharm 40 mg: každá tableta obsahuje 19,20 mg sorbitolu (E420).
Telmisartan ratiopharm 80 mg: každá tableta obsahuje 38,40 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Biele až takmer biele podlhovasté tablety s deliacou ryhou na jednej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých.

Kardiovaskulárna prevencia

Redukcia kardiovaskulárnej morbidity u dospelých s:

- manifestným aterotrombotickým kardiovaskulárnym ochorením (koronárne srdcové ochorenie, cieвна mozgová príhoda alebo ochorenie periférnych tepien v anamnéze) alebo
- diabetes mellitus typu 2 so zdokumentovaným poškodením cieľového orgánu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečba esenciálnej hypertenzie:

Zvyčajná účinná dávka je 40 mg jedenkrát denne. Niektorým pacientom môže postačovať už denná dávka

20 mg. V prípadoch, kedy nie je cieľový krvný tlak dosiahnutý, sa môže dávka telmisartanu zvýšiť na maximum 80 mg jedenkrát denne. Prípadne sa môže telmisartan podávať v kombinácii s tiazidovými diuretikami ako napr. hydrochlorotiazidom, u ktorých sa ukázalo, že s telmisartanom majú doplňujúci účinok pri znižovaní krvného tlaku. Pri zvažovaní zvyšovania dávky treba mať na pamäti, že maximálny antihypertenzný účinok sa zvyčajne dosahuje za štyri až osem týždňov od začatia liečby (pozri časť 5.1).

Kardiovaskulárna prevencia:

Odporúčaná dávka je 80 mg jedenkrát denne. Nie je známe, či dávky nižšie ako 80 mg telmisartanu, sú účinné pri znižovaní kardiovaskulárnej morbidity.

Pri začatí liečby telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity sa odporúča pozorné sledovanie krvného tlaku a v prípade potreby môže byť nevyhnutné nastavenie liekov, ktoré znižujú krvný tlak.

Osobitné skupiny pacientov:

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo u hemodialyzovaných pacientov sú skúsenosti obmedzené. U týchto pacientov sa odporúča nižšia počiatočná dávka 20 mg (pozri časť 4.4). U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov so ťažkou poruchou funkcie pečene je telmisartan kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nemá dávka prekročiť 40 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Telmisartanu ratiopharm u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 5.1 a 5.2, ale nedajú sa urobiť žiadne odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podania

Tablety telmisartanu sa užívajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Biliárne obštrukčné poruchy.
- Ťažká porucha funkcie pečene.

U pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek je súbežné použitie telmisartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén kontraindikované (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa nemá začínať počas tehotenstva. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú presunúť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Keď sa diagnostikuje gravidita, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa má ihneď ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu. Telmisartan sa má u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene používať len opatrne.

Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, ktorí sa liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, je zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Keď sa telmisartan používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín sérového draslíka a kreatinínu. Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov, ktorí majú depléciu objemu a/alebo sodíka kvôli silnej diuretickej liečbe, diétnemu obmedzeniu soli, hnačke alebo vracaniu, sa môže najmä po prvej dávke vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa musia pred podávaním telmisartanu upraviť. Deplécia objemu a/alebo sodíka sa má upraviť ešte pred podávaním telmisartanu.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca alebo existujúcou chorobou obličky vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, ako napr. telmisartan, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzné lieky, pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie telmisartanu sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách je u pacientov trpiacich na aortálnu alebo mitrálnu stenózu alebo obštrukčnú hypertrofickú kardiomyopatiu potrebná osobitná pozornosť.

Diabetickí pacienti liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa pri liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto sa má u týchto pacientov zväziť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované.

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. U starších pacientov, pacientov s renálnou insuficienciou, diabetikov, pacientov súbežne liečených inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s pridruženými udalosťami môže byť hyperkaliémia smrteľná.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa má zhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Najdôležitejšie rizikové faktory pre vznik hyperkaliémie, ktoré treba zväziť sú:

- diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (> 70 rokov),
- kombinácia s jedným alebo viacerými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo s doplnkami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu, sú náhrady solí s obsahom draslíka, draslík-šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptoru angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim,
- pridružené udalosti, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršovanie obličkových funkcií, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné ochorenie), odumieranie buniek (napr. akútna ischémia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

U rizikových pacientov sa odporúča pozorné sledovanie hladín draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak, ako bolo pozorované pri inhibítoroch ACE, telmisartan a iné antagonisty receptorov angiotenzínu II, sú zjavne menej účinné pri znižovaní krvného tlaku u ľudí čiernej pleti ako u ostatných, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkorenínových stavov u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

Tak ako pri inom antihypertenzíve, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Pomocné látky

Sorbitol

40 mg

Tento liek obsahuje 19,2 mg sorbitolu na jednu tabletu.

80 mg

Tento liek obsahuje 38,4 mg sorbitolu na jednu tabletu.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom rozsahu.

Tak ako iné lieky, ktoré účinkujú na systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže telmisartan vyvolať hyperkaliémiu (pozri časť 4.4). Riziko sa môže zvýšiť v prípade liečby kombináciou s inými liekmi, ktoré môžu tiež vyvolať hyperkaliémiu (náhrady solí s obsahom draslíka, draslík šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptorov angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim).

Výskyt hyperkaliémie závisí od pridružených rizikových faktorov. Riziko sa zvyšuje v prípade vyššie uvedených liečebných kombinácií. Riziko je obzvlášť vysoké pri kombinácii draslík šetriacich diuretík, keď sú kombinované s náhradami solí s obsahom draslíka. Napríklad kombinácia s ACE inhibítormi alebo NSAID predstavuje nižšie riziko za predpokladu prísneho dodržania odporúčaní pre používanie.

Súbežné užívanie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká a doplnky draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako napr. telmisartan, zmiernujú straty draslíka spôsobené diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné podávanie týchto liečiv indikované pri dokázanej hypokaliémii, majú sa používať veľmi opatrne a majú sa pravidelne monitorovať sérové hladiny draslíka.

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a s antagonistami receptora angiotenzínu II, vrátane telmisartanu, boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a toxicity. Ak sa ukáže nevyhnutnosť použitia takejto kombinácie, odporúča sa dôkladné monitorovanie hladín lítia v sére.

Súbežné užívanie, ktoré vyžaduje opatrnosť

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích schémach, inhibítory COX-2

a neselektívne NSAID) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov s oslabenou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti s oslabenou funkciou obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liečiv, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má táto kombinácia podávať veľmi opatrne, obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania. V jednej štúdií súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu viedlo k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Diuretiká (tiazidové alebo kľučkové diuretiká)

Pri začatí liečby telmisartanom môže viesť predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík ako je furosemid (kľučkové diuretikum) a hydrochlorotiazid (tiazidové diuretikum) k hypovolémii a riziku hypotenzie.

Pri súbežnom užívaní treba vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Účinok telmisartanu na znižovanie krvného tlaku sa môže pri súbežnom užití iných antihypertenzných liekov zvýšiť.

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Na základe ich farmakologických vlastností možno očakávať, že nasledujúce lieky môžu zosilniť hypotenzný účinok všetkých antihypertenzív, vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín. Navyše môžu alkohol, barbituráty, narkotiká alebo antidepresíva zhoršiť ortostatickú hypotenziu.

Kortikosteroidy (systémové podanie)

Zníženie antihypertenzného účinku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o užívaní Telmisartanu Teva u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, môžu pre túto triedu liečiv existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami

receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Keď je gravidita diagnostikovaná, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa má ihneď ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k expozícii antagonistom receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonistov receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné žiadne informácie ohľadom používania telmisartanu počas dojčenia, užívanie telmisartanu sa neodporúča a vhodnejšie je používať alternatívnu liečbu s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti pre obdobie dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí.

Fertilita

V predklinických štúdiách neboli pozorované žiadne účinky telmisartanu na mužskú a ženskú plodnosť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov sa musí vziať do úvahy, že pri antihypertenznej liečbe sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Závažné nežiaduce reakcie liekov zahŕňajú anafylaktickú reakciu a angioedém, ktoré sa môžu vyskytovať zriedkavo ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a akútne zlyhanie obličiek.

V kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov liečených na hypertenziu bol celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených s telmisartanom (41,4%) zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9%). Výskyt nežiaducich reakcií nebol závislý od dávky a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Bezpečnostný profil telmisartanu u pacientov podstupujúcich liečbu na zníženie kardiovaskulárnej morbidity bol zhodný s tým, ktorý sa získal u pacientov s hypertenziou.

Nežiaduce reakcie lieku uvedené nižšie sa zhromaždili z kontrolovaných klinických skúšaní s pacientmi liečenými na hypertenziu a z post-marketingových hlásení. Zoznam tiež zohľadňuje závažné nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie vedúce k prerušeniu liečby, ktoré sa hlásili v troch dlhodobých klinických skúšaní, ktoré zahŕňali 21 642 pacientov liečených telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity počas šiestich rokov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú usporiadané podľa frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy	
Menej časté:	Infekcia močových ciest vrátane cystitídy, infekcie horných dýchacích ciest, vrátane faryngitídy a sinusitídy
Zriedkavé:	Sepsa vrátane smrteľných následkov ¹
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté:	Anémia
Zriedkavé:	Eozinofília, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé:	Anafylaktická reakcia, precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Menej časté	Hyperkaliémia
Zriedkavé:	Hypoglykémia (u pacientov s diabetom)
Psychické poruchy	
Menej časté:	Nespavosť, depresia
Zriedkavé:	Úzkosť
Poruchy nervového systému	
Menej časté:	Mdloby
Zriedkavé:	Somnolencia
Poruchy oka	
Zriedkavé:	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté:	Bradykardia
Zriedkavé:	Tachykardia
Poruchy ciev	
Menej časté:	Hypotenzia ² , ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté:	Dyspnoe, kašeľ
Veľmi zriedkavé	Intersticiálne ochorenie pľúc ⁴
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Menej časté:	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, flatulencia, vracanie
Zriedkavé:	Sucho v ústach, žalúdočný dyskomfort, dysgeúzia

Poruchy pečene a žlčových ciest	
Zriedkavé:	Abnormálna funkcia pečene/poruchy pečene ³
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté:	Pruritus, hyperhydróza, vyrážka
Zriedkavé:	Angioedém (aj so smrteľnými následkami), ekzém, erytém, urtikária, lieková erupcia, toxická kožná erupcia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté:	Bolesť chrbta (napr. ischias), svalové kŕče, myalgia
Zriedkavé:	Artralgia, bolesť v končatinách, bolesť šliach (symptómy podobné tendinitíde)
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté:	Poškodenie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek
Celkové poruchy v mieste podania	
Menej časté:	Bolesť na hrudníku, asténia (slabosť)
Zriedkavé:	Ochorenie podobné chrípke
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté:	Zvýšenie kreatinínu v krvi
Zriedkavé:	Znížený hemoglobín, zvýšenie kyseliny močovej v krvi, zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie kreatín fosfokinázy v krvi

^{1,2,3,4}: pre ďalší popis, prosím, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sepsa

V klinickom skúšaní PRoFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe (pozri časť 5.1).

Hypotenzia

Táto nežiaduca reakcia sa hlásila ako častá u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom, ktorí sa liečili telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidita na najvyššej úrovni štandardnej liečby.

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Mnohé prípady abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytli u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení lieku na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Avšak, kauzálny vzťah nebol stanovený.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Vo vzťahu k predávkovaniu u ľudí sú dostupné iba obmedzené údaje.

Príznaky:

Najhlavnejšie prejavy predávkovania telmisartanom boli hypotenzia a tachykardia; boli tiež zaznamenané bradykardia, závraty, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek.

Liečba:

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacienta treba starostlivo monitorovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňujú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Pri liečbe predávkovania môže byť užitočné aktívne uhlie. Treba často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacienta treba uložiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisty angiotenzínu II, samotné
ATC kód: C09CA07

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne aktívny a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nejaví žiadnu parciálnu agonistickú účinnosť na AT1 receptore. Telmisartan sa selektívne viaže na AT1 receptor. Väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT2 a iným menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý taktiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva, že sa zosilnia bradykinínom sprostredkované nežiaduce účinky.

80 mg dávka telmisartanu u ľudí takmer úplne inhibuje angiotenzínom II vyvolané zvýšenie tlaku krvi. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzívna aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín.

Maximálne zníženie tlaku krvi sa zvyčajne dosiahne za 4 až 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú pomery najnižšej a najvyššej koncentrácie, ktoré sú trvalo nad 80% po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní. Je zrejмый vzťah dávky k času návratu na základnú úroveň systolického tlaku krvi (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického tlaku krvi (DTK) rozporné.

U pacientov s hypertenziou znižuje telmisartan tak systolický, ako aj diastolický tlak krvi bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Diuretický a natriuretický účinok prínosu lieku k jeho hypotenznému pôsobeniu sa ešte len bude určovať. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (bola preukázaná v klinických skúšaní porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlorotiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu o rebound hypertenzii.

Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom významne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaní priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Kardiovaskulárna prevencia

Štúdia **ONTARGET** (**O**ngoing **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu s ramiprilom v kardiovaskulárnych ukazovateľoch u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s anamnézou koronárneho ochorenia srdca, mozgovej príhody, prechodného ischemického ataku (transient ischemic attack, TIA), periférneho vaskulárneho ochorenia alebo diabetu mellitus 2. typu sprevádzaného príznakmi poškodenia cieľového orgánu (t.j. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro- alebo mikroalbuminúria), čo je populácia s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledovných liečebných skupín: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg s ramiprilom 10 mg (n = 8 502) a následne boli sledovaní priemerne počas obdobia 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobnú účinnosť ako ramipril pri znižovaní primárnych zložených cieľových ukazovateľov kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu kongestívneho srdcového zlyhania. Výskyt primárnych ukazovateľov bol podobný v skupine pacientov liečených telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Pomer rizika telmisartanu v porovnaní s ramiprilom bol 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10; p (non-inferiority) = 0,0019 pri hranici 1,13). Pomer všetkých prípadov mortality bol 11,6 % a 11,8 % medzi pacientmi liečenými telmisartanom a ramiprilom.

Zistilo sa, že telmisartan je podobne účinný ako ramipril vo vopred špecifikovaných sekundárnych konečných ukazovateľoch kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], v primárnom ukazovateli referenčnej štúdie HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

V TRANSCEND štúdií boli randomizovaní ACE-I intolerantní pacienti na základe podobných vstupných

kritérií ako v ONTARGET štúdií do skupiny telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), v oboch pri najvyššej úrovni štandardnej liečby. Sledovanie trvalo priemerne 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v primárnych zložených cieľových ukazovateľoch (kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu kongestívneho srdcového zlyhania [15,7% v skupine s telmisartanom a 17,0% v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95% CI 0,81-1,05; p = 0,22)]. Zistil sa prínos telmisartanu v porovnaní s placebom vo vopred špecifikovaných kompozitných sekundárnych výsledkoch pri kardiovaskulárnej smrti, nefatálnom infarkte myokardu a nefatálnej mozgovej príhode [0,87 (95% CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Nezistil sa žiaden prínos v kardiovaskulárnej mortalite (miera rizika 1,03; 95% CI 0,85-1,24).

Kašeľ a angioedém boli u pacientov liečených telmisartanom zaznamenané menej často než u pacientov liečených ramiprilom, zatiaľ čo hypotenzia bola častejšie zaznamenaná pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom neprinesla ďalší prínos prevyšujúci ramipril alebo telmisartan v monoterapii. Kardiovaskulárna mortalita a všetky prípady mortality boli numericky vyššie pri kombinácii. Ďalej, v skupine s kombináciou bol významne vyšší výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy. Preto sa v tejto skupine pacientov použitie kombinácie telmisartanu s ramiprilom neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola po telmisartane v porovnaní s placebom zaznamenaná zvýšená incidencia sepsy 0,70 % voči 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spoľahlivosti 1,00-2,06)]; incidencia smrteľných prípadov sepsy bola zvýšená u pacientov užívajúcich telmisartan (0,33 %) voči pacientom užívajúcim placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spoľahlivosti 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená miera výskytu sepsy v súvislosti s používaním telmisartanu môže byť buď náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmami, ktoré v súčasnosti nie sú známe.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Viac podrobných informácií, pozri vyššie v časti „Kardiovaskulárna prevencia“. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

Krvný tlak znižujúce účinky dvoch dávok telmisartanu sa hodnotili u 76 pacientov s hypertenziou, so značnou nadváhou, vo veku od 6 do < 18 rokov (telesná hmotnosť ≥ 20 kg a ≤ 120 kg, priemer 74,6 kg) po užívaní telmisartanu 1 mg/kg (n = 29 liečených pacientov) alebo 2 mg/kg (n = 31 liečených pacientov) v priebehu 4-týždňového obdobia liečby. Pri zaradovaní sa neskúmala prítomnosť sekundárnej hypertenzie. U niektorých zo sledovaných pacientov boli použité dávky vyššie ako sú odporúčané v liečbe hypertenzie u dospelých, čím sa dosiahla denná dávka porovnateľná s dávkou 160 mg, ktorá sa skúmala u dospelých. S ohľadom na účinky vo vekovej skupine upravené priemerné zmeny STK v porovnaní s východiskovými hodnotami (primárny cieľ) boli -14,5 (1,7) mm Hg v skupine užívajúcej telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg v skupine užívajúcej telmisartan 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mm Hg v skupine užívajúcej placebo. Upravené zmeny DTK v porovnaní s východiskovými hodnotami boli -8,4 (1,5) mm Hg v skupine užívajúcej telmisartan 2 mg/kg, -4,5 (1,6) mm Hg v skupine užívajúcej telmisartan 1 mg/kg a -3,5 (2,1) mm Hg v skupine užívajúcej placebo. Zmeny boli závislé na dávke. Údaje o bezpečnosti získané v tejto štúdii u pacientov vo veku 6 až < 18 rokov sa javia vo všeobecnosti ako podobné s údajmi, aké sa pozorovali u dospelých. Bezpečnosť dlhodobej liečby telmisartanom u detí a dospievajúcich sa nehodnotila.

Nárast počtu eozinofilov, ktorý sa zistil v tejto patientskej populácii nebol zaznamenaný u dospelých. Klinický význam a dôležitosť tohto zistenia je neznámy.

Tieto klinické údaje neumožňujú urobiť závery ohľadom účinnosti a bezpečnosti telmisartanu u detí a dospievajúcich s hypertenziou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci sa absorbované množstvo líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50%.

Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6% (40 mg dávka) do približne 19% (160 mg dávka). Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Linearita/nelinearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickú účinnosti.

Medzi dávkami a plazmatickými hladinami nie je lineárny vzťah. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg zvyšujú disproporčne.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zjavný distribučný objem (V_{dss}) pri priemernom rovnovážnom stave je približne 500 l.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid materskej látky. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie > 20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproporčne. Nie je dôkaz

klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je < 1% dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Osobitné populácie

Deti a dospievajúci

Farmakokinetika dvoch dávok telmisartanu sa ako sekundárny cieľ hodnotila u pacientov s hypertenziou (n = 57) vo veku 6 až < 18 rokov po užívaní telmisartanu 1 mg/kg alebo 2 mg/kg v priebehu 4-týždňového obdobia liečby. Ciele farmakokinetiky zahŕňali určenie rovnovážneho stavu telmisartanu u detí a mladistvých a preskúmanie rozdielov súvisiacich s vekom. Hoci štúdia bola príliš malá na účelné hodnotenie farmakokinetiky detí mladších ako 12 rokov, výsledky sa vo všeobecnosti zhodujú so zisteniami u dospelých a potvrdzujú nelinearitu telmisartanu, obzvlášť C_{max} .

Pohlavie

Boli pozorované rozdiely v plazmatických koncentráciách medzi pohlaviami, C_{max} a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie u žien než u mužov.

Starší pacienti:

U mladších ako 65 rokov a starších pacientov sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek boli pozorované dvojnásobné plazmatické koncentrácie. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, boli pozorované nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nedá sa odstrániť dialýzou. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100%. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami vyvolávali dávky porovnateľné s klinickým terapeutickým rozsahom zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia obličkových kanálikov a atrofia. U potkanov a psov bolo tiež zaznamenané poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s obidvoma inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnou náhradou soli.

U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ako aj skupinový účinok inhibítorov ACE a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale bolo pozorované, že hladiny toxickej dávky

telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

V štúdiách *in vitro* nebola preukázaná mutagenita a významná klastogénna aktivita, ani karcinogenita u potkanov a myší.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol
meglumín
sorbitol (E420)
povidón (K-90)
hydroxid sodný
hypromelóza
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení:

Liekovka
6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (Al/Al)
40 mg:
Veľkosti balení:
Balenie so 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletami.
80 mg:
Veľkosti balení:
Balenie so 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletami.
Multibalenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.-

Liekovka (HDPE) s bielym skrutkovacím uzáverom (PP)
Veľkosti balení:
100 tabliet
500 tabliet (len pre nemocničné účely)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Telmisartan ratiopharm 40 mg: 58/0460/10-S
Telmisartan ratiopharm 80 mg: 58/0461/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. júla 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. augusta 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021