

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pritor 20 mg tablety
Pritor 40 mg tablety
Pritor 80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Pritor 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 20 mg.

Pritor 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg.

Pritor 80 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta 20 mg obsahuje 84 mg sorbitolu (E 420).

Jedna tableta 40 mg obsahuje 169 mg sorbitolu (E 420).

Jedna tableta 80 mg obsahuje 338 mg sorbitolu (E 420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Pritor 20 mg tablety

Bílé kulaté tablety 2,5 mm s vyrytým označením „50H“ na jedné straně a logem firmy na straně druhé.

Pritor 40 mg tablety

Bílé tablety 3,8 mm protáhlého tvaru s vyrytým označením „51H“ na jedné straně.

Pritor 80 mg tablety

Bílé tablety 4,6 mm protáhlého tvaru s vyrytým označením „52H“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u dospělých:

- s manifestním aterotrombotickým kardiovaskulárním onemocněním (anamnéza ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody nebo onemocnění periferních arterií) nebo
- s diabetes mellitus 2. typu s prokázaným poškozením cílových orgánů

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. V případech, kdy se nedosáhne požadovaných hodnot krevního tlaku, lze dávku telmisartanu zvýšit až na 80 mg jednou denně. Alternativně lze telmisartan použít v kombinaci s thiazidovými diuretiky jako např. hydrochlorothiazidem, u něhož bylo prokázáno, že působí aditivně při snižování krevního tlaku pomocí telmisartanu. Pokud se uvažuje o zvýšení dávky, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech od zahájení terapie (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. V některých případech může být nezbytné upravit dávku léků snižujících krevní tlak.

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 úpravám dávkování.

Porucha funkce jater

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

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

Pediatrická populace

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

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

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

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

Telmisartan má být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety mají 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 Pritor s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru 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, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, 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, nesmí být Pritor podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučových 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 Pritor 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 závažné hypotenze a renální insuficience.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

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

Intravaskulární hypovolemie

U pacientů s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmu nebo zvracení se zejména po první dávce přípravku Pritor může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy se mají ještě před podáním přípravku Pritor korigovat, stejně jako snížení objemu a/nebo deplece sodíku.

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, 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. ACE inhibitory 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 závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným kongestivním 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 renálním selháním (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 zvláštní 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 relevantní sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je to indikováno, upravit podle potřeby dávky inzulinu nebo antidiabetik.

Hyperkalemie

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

U starších pacientů, u pacientů s renální insuficiencí, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými léčivými 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 dalšími léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, a/nebo se suplementy draslíku. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalemii, jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), 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), buněčná lýza (např. při akutní ischemii končetin, rabdomyolýze, 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 antagonisté 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.

Další upozornění

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

Sorbitol

Pritor 20 mg tablety

Přípravek Pritor 20 mg tablety obsahuje 84,32 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Pritor 40 mg tablety

Přípravek Pritor 40 mg tablety obsahuje 168,64 mg sorbitolu v jedné tabletě.

Pritor 80 mg tablety

Přípravek Pritor 80 mg tablety obsahuje 337,28 mg sorbitolu v jedné tabletě. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Sodík

Jedna tableta 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

Digoxin

Při současném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu (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 receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), 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 preventivní 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, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, suplementy draslíku nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je třeba je podávat opatrně a za častých kontrol hladiny draslíku v séru.

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a také při současném podávání lithia a antagonistů 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 vyžaduje opatrnost.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných 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 renálního selhání, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je třeba podávat takovou kombinaci opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

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

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

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

Současné podávání je nutno zvažovat.

Jiná antihypertenziva

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

Data z klinických hodnocení ukázala, že duální blokáda renin-angiotenzin-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 základě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin. Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru 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 Pritor 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 nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko 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 léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů 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 člověka k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3).

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

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty 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 Pritor během kojení, Pritor se nedoporučuje; je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Závažné nežádoucí účinky léčiva zahrnují anafylaktické reakce a angioedém, které se mohou objevit vzácně ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), a akutní renální selhání.

V kontrolovaných hodnoceních 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 nebyl 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 hodnocení u pacientů s hypertenzí a z postmarketingových hlášení. Seznam dále vychází 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

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

Infekce a infestace

Méně časté:	Infekce močových cest včetně cystitidy, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy
Vzácné:	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí ¹

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:	Insomnie, deprese
Vzácné:	Úzkost

Poruchy nervového systému

Méně časté:	Synkopa
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:	Hypotenze ² , ortostatická hypotenze
-------------	---

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté:	Dyspnoe, kašel
Velmi vzácné:	Intersticiální plicní onemocnění ⁴

Gastrointestinální poruchy	
Méně časté:	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, flatulence, zvracení
Vzácné:	Sucho v ústech, žaludeční diskomfort, dysgeuzie
Poruchy jater a žlučových cest	
Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/jaterní porucha ³
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Méně časté:	Pruritus, hyperhidróza, vyrážka
Vzácné:	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, kopřivka, polékový exantém, toxoalergický exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Méně časté:	Bolest zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie
Vzácné:	Artralgie, bolest končetin, bolest šlach (příznaky podobné tendinitidě)
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Porucha funkce ledvin včetně akutního renálního selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Méně časté:	Bolest na hrudi, astenie (slabost)
Vzácné:	Onemocnění podobající se chřipce
Vyšetření	
Méně časté:	Kreatinin v krvi zvýšený
Vzácné:	Hemoglobin snížený, kyselina močová v krvi zvýšená, jaterní enzymy zvýšené, kreatinfosfokináza v krvi zvýšená

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Sepse

V hodnocení PRoFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse u telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

Hypotenze

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

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

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

Intersticiální plicní onemocnění

Na základě zkušeností z postmarketingového období byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

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 národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

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

Příznaky

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

Terapie

Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. 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 třeba často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzi, je třeba 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, samotní; ATC kód: C09CA07.

Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje 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 člověka 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 se do 3 hodin postupně začne projevovat jeho antihypertenzní účinek. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá nepřetržitě 24 hodin po podání dávky včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. V klinických studiích kontrolovaných placebem bylo po dávkách 40 a 80 mg telmisartanu toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou 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 hodnoceních porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinapilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během období několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou, aniž by byl doložen vznik „rebound hypertenze“.

V klinických hodnoceních 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 arterií nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným poškozením cílových orgánů (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.

Pokud jde o snížení hodnot primárního kombinovaného cílového parametru klinické studie – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu kongestivního srdečního selhání –, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7 %) a skupiny užívající 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 pacientů léčených ramipilem 11,8 %.

Bylo zjištěno, že telmisartan byl podobně účinný jako ramipril, pokud se týká předem stanoveného sekundárního cílového parametru – 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 referenční studie HOPE (z anglického **H**eat **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 podobná 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 infarkty myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu kongestivního srdečního selhání) – 15,7 % ve skupině s telmisartanem a 17,0 % ve skupině s placebem, s poměrem rizika 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22). Prokázalo se, že telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním

kombinovaném cílovém parametru – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu 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 ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace numericky vyšší. Navíc došlo v rameni kombinované léčby k významně vyššímu výskytu hyperkalemie, renálního selhání, hypotenze a synkopy. U této populace se proto používání kombinace telmisartanu s ramiprilem nedoporučuje.

V hodnocení „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PROFESS, z anglického Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří nedávno 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 %) ve srovnání s pacienty léčenými placebem (0,16 %) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojená s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezh nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných hodnoceních (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 ACE inhibitoru s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla provedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu s průkazem poškození cílových orgánů. Podrobnější informace viz výše uvedený odstavec s nadpisem „Kardiovaskulární prevence“.

Studie VA NEPHRON-D byla provedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární výsledky a 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 ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nemají 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 ACE inhibitory 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 následků. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň byly nežádoucí příhody a sledované závažné nežádoucí příhody (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Pediatrická populace

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

Hypotenzní účinky dvou dávek telmisartanu byly hodnoceny u 76 pacientů s hypertenzí, převážně s nadváhou, ve věku 6 až 18 let (tělesná hmotnost ≥ 20 kg a ≤ 120 kg, průměrně 74,6 kg) po podání telmisartanu v dávce 1 mg/kg ($n = 29$ léčených pacientů) nebo 2 mg/kg ($n = 31$ léčených pacientů) po dobu 4 týdnů léčby. Sekundární hypertenze nebyla do hodnocení zahrnuta. U některých sledovaných pacientů byly užití 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 STK oproti výchozímu stavu (primární cíl), upravené s ohledem na věkovou skupinu, byly -14,5 (1,7) mmHg ve skupině s telmisartanem 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg ve skupině s telmisartanem 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mmHg ve skupině s placebem. Upravené změny DTK oproti výchozímu stavu byly u uvedených skupin -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg a -3,5 (2,1) mmHg. Změna byla závislá na dávce. Údaje o bezpečnosti z této studie u pacientů ve věku 6 až 18 let se obecně jevily podobné jako u dospělých. Bezpečnost dlouhodobé léčby telmisartanem u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

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

Tyto klinické údaje neumožňují vyvodit závěry ve vztahu k účinnosti a bezpečnosti 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 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). Do uplynutí 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by malá 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 intravenózním) 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).

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 čtyř týdnů léčby. Farmakokinetické cíle zahrnovaly stanovení ustáleného stavu telmisartanu u dětí a dospívajících a hodnocení rozdílů v závislosti na věku. Přestože studie byla příliš malá pro smysluplné posouzení

farmakokinetiky u dětí mladších 12 let, výsledky jsou obecně v souladu s nálezy u dospělých a potvrzují nelinearitu telmisartanu, zejména pro $C_{\max}$.

Pohlaví

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s renální insuficiencí podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální insuficiencí 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 v krvi) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů bylo rovněž zaznamenáno poškození žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinických studií jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku.

U obou druhů byla pozorována zvýšená aktivita 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 bylo pozorováno, že podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj potomstva, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon (K 25)
Meglumin
Hydroxid sodný

Sorbitol (E 420)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Pritor 20 mg tablety

3 roky

Pritor 40 mg a 80 mg tablety

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aluminium/aluminium blistry (PA/PA/Al/PVC/Al). Jeden blister obsahuje 7 nebo 10 tablet.

Pritor 20 mg tablety

Velikosti balení: Blister se 14, 28, 30, 56, 90 nebo 98 tabletami.

Pritor 40 mg a 80 mg tablety

Velikosti balení: Blister se 14, 28, 30, 56, 90, 98 nebo 280 tabletami nebo perforované jednodávkové blistry s 28 × 1 tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Telmisartan má být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety mají být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Pritor 20 mg tablety

EU/1/98/089/011 (14 tablet)
EU/1/98/089/012 (28 tablet)
EU/1/98/089/020 (30 tablet)
EU/1/98/089/013 (56 tablet)
EU/1/98/089/019 (90 tablet)
EU/1/98/089/014 (98 tablet)

Pritor 40 mg tablety

EU/1/98/089/001 (14 tablet)
EU/1/98/089/002 (28 tablet)
EU/1/98/089/021 (30 tablet)
EU/1/98/089/003 (56 tablet)
EU/1/98/089/017 (90 tablet)
EU/1/98/089/004 (98 tablet)
EU/1/98/089/005 (280 tablet)
EU/1/98/089/015 (28 × 1 tableta)

Pritor 80 mg tablety

EU/1/98/089/006 (14 tablet)
EU/1/98/089/007 (28 tablet)
EU/1/98/089/022 (30 tablet)
EU/1/98/089/008 (56 tablet)
EU/1/98/089/018 (90 tablet)
EU/1/98/089/009 (98 tablet)
EU/1/98/089/010 (280 tablet)
EU/1/98/089/016 (28 × 1 tableta)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. prosince 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 19. listopadu 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

duben 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.