

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kinzalmono 20 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 20 mg.

*Pomocné látky:*

Jedna tableta obsahuje 84 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

#### Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u pacientů:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### 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 zvyšování dávek, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech terapie (viz bod 5.1).

#### Kardiovaskulární prevence:

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

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

#### Zvláštní skupiny:

Poškození funkce ledvin: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávek. U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin nebo

podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4).

Poškození funkce jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

#### Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

#### ***Pediatrická populace***

Používání přípravku Kinzalmono u dětí do 18 let se nedoporučuje pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

#### **Způsob podání**

Telmisartan tablety 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 uchovávan v uzavřeném blistru vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučodů
- Závažné poškození funkce jater

### **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 zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

#### Poškození funkce jater:

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

#### Renální poškození a transplantace ledvin:

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

#### Intravaskulární hypovolemie:

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

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému: v důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. přidáním ACE inhibitoru k antagonistovi receptoru angiotenzinu II) se proto nedoporučuje u pacientů s již regulovaným krevním tlakem a musí být omezena na individuálně definované případy s přísným sledováním renálních funkcí.

#### 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 městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

#### Primární aldosteronismus:

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-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.

#### Hyperkalemie:

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

U starších pacientů, u pacientů s poškozením funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými 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, poškozená 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, antagonisté 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 podmínek pro funkci ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

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

#### Sorbitol:

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktosy nesmí užívat Kinzalmono.

#### 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

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 COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.

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

*Současné podávání se nedoporučuje*

#### Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík:

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, tak 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 byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicita, též při současném podávání lithia a antagonistů receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. 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 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 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.

Ve studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému 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, které je nutno zvažovat*

Jiná antihypertenziva:

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

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

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

Kortikosteroidy (systémové podání):

Snížení antihypertenzního účinku.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru 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 Kinzalmono těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity 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 vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči 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 Kinzalmono během kojení, Kinzalmono 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 pozorovány u přípravku Kinzalmono žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Vzácně (méně než 1 případ z 1000 pacientů) 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 příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

### *b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

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

#### Infekce a infestace

Méně časté:	Infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy,
Vzácné:	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>1</sup>

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté:	Anémie
Vzácné:	Eosinofilie, trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Anafylaktická reakce, přecitlivělost
---------	--------------------------------------

#### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté:	Insomnie, deprese
Vzácné:	Úzkost

Poruchy nervového systému Méně časté:	Synkopa
Poruchy oka Vzácné:	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu Méně časté:	Vertigo
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	Bradykardie Tachykardie
Cévní poruchy Méně časté:	Hypotenze <sup>2</sup> , ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté:	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení Sucho v ústech, žaludeční nevolnost
Poruchy jater a žlučových cest Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy <sup>3</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň Méně časté: Vzácné:	Pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, urticaria, polékový exantém, toxoalergický exantém,
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Méně časté: Vzácné:	Bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie Artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté:	Poškození ledvin včetně akutního renálního selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Méně časté: Vzácné:	Bolesti na hrudi, astenie (slabost) Onemocnění připomínající chřipku
Vyšetření Méně časté: Vzácné:	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatinfosfokinázy

1, 2, 3: pro další popis, viz bod 4.8.c).

### *c. Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### 1. Sepse

Ve studii PRoFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezn nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

## 2. 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.

## 3. Abnormální jaterní funkce/porucha jater

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

## **4.9 Předávkování**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II, samotní; ATC kód: C09CA07

#### Mechanismus účinku:

Telmisartan je specifický antagonistu receptoru angiotenzinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> 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.

##### Klinická účinnost a bezpečnost:

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 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

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

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7%) a ramipril (16,5%) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (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=2954) nebo placebo (n=2972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) - 15,7% telmisartan, 17,0% placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05, p = 0,22). Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce:

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50%.

Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ( $AUC_{0-\infty}$ ) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

### Linearita/nelinearita:

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

### Distribuce:

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

### Metabolismus:

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

### Eliminace:

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

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

### *Zvláštní skupiny pacientů*

#### Účinky v závislosti na pohlaví:

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

### Starší pacienti:

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

### Pacienti s poškozením funkce ledvin:

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

### Pacienti s poškozením funkce jater:

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení 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 antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

Velikosti balení: Blistr se 14, 28, 56 nebo 98 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/091/009 (14 tablet)  
EU/1/98/091/010 (28 tablet)  
EU/1/98/091/011 (56 tablet)  
EU/1/98/091/012 (98 tablet)

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. prosince 1998  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2008

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kinzalmono 40 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg.

*Pomocné látky:*

Jedna tableta obsahuje 169 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

#### Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u pacientů:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### 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 zvyšování dávek, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech terapie (viz bod 5.1).

#### Kardiovaskulární prevence:

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

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

#### Zvláštní skupiny:

Poškození funkce ledvin: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávek. U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin nebo

podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4).

Poškození funkce jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

#### Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

#### ***Pediatrická populace***

Používání přípravku Kinzalmono u dětí do 18 let se nedoporučuje pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

#### **Způsob podání**

Telmisartan tablety 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 zavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučodů
- Závažné poškození funkce jater

### **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 zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

#### Poškození funkce jater:

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

#### Renální poškození a transplantace ledvin:

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

#### Intravaskulární hypovolemie:

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

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému: v důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. přidáním ACE inhibitoru k antagonistovi receptoru angiotenzinu II) se proto nedoporučuje u pacientů s již regulovaným krevním tlakem a musí být omezena na individuálně definované případy s přísným sledováním renálních funkcí.

#### 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 městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

#### Primární aldosteronismus:

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-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.

#### Hyperkalemie:

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

U starších pacientů, u pacientů s poškozením funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými 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, poškozená 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, antagonisté 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 podmínek pro funkci ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

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

#### Sorbitol:

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktosy nesmí užívat Kinzalmono.

#### 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

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 COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.

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

*Současné podávání se nedoporučuje*

#### Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík:

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, tak 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 byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicita, též při současném podávání lithia a antagonistů receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. 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 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 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.

Ve studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému 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, které je nutno zvažovat*

Jiná antihypertenziva:

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

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

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

Kortikosteroidy (systémové podání):

Snížení antihypertenzního účinku.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru 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 Kinzalmono těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity 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 vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči 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 Kinzalmono během kojení, Kinzalmono 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 Kinzalmono pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Vzácně (méně než 1 případ z 1000 pacientů) 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 příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

### *b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

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

#### Infekce a infestace

Méně časté:	Infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy,
Vzácné:	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>1</sup>

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté:	Anémie
Vzácné:	Eosinofilie, trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Anafylaktická reakce, přecitlivělost
---------	--------------------------------------

#### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté:	Insomnie, deprese
Vzácné:	Úzkost

Poruchy nervového systému Méně časté:	Synkopa
Poruchy oka Vzácné:	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu Méně časté:	Vertigo
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	Bradykardie Tachykardie
Cévní poruchy Méně časté:	Hypotenze <sup>2</sup> , ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté:	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení Sucho v ústech, žaludeční nevolnost
Poruchy jater a žlučových cest Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy <sup>3</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně Méně časté: Vzácné:	Pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, urticaria, polékový exantém, toxoalergický exantém,
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Méně časté: Vzácné:	Bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie Artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté:	Poškození ledvin včetně akutního renálního selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Méně časté: Vzácné:	Bolesti na hrudi, astenie (slabost) Onemocnění připomínající chřipku
Vyšetření Méně časté: Vzácné:	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatinfosfokinázy

1, 2, 3: pro další popis, viz bod 4.8.c).

### *c. Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### 1. Sepse

Ve studii PRoFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezn nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

## 2. 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.

## 3. Abnormální jaterní funkce/porucha jater

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

## **4.9 Předávkování**

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II, samotní; ATC kód: C09CA07.

#### Mechanismus účinku:

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> 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 kontrovaných 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 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

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

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7%) a ramipril (16,5%) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (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=2954) nebo placebo (n=2972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) - 15,7% telmisartan, 17,0% placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05, p = 0,22). Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce:

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50%.

Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ( $AUC_{0-\infty}$ ) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

### Linearita/nelinearita:

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

### Distribuce:

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

### Metabolismus:

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

### Eliminace:

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

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

### *Zvláštní skupiny pacientů*

#### Účinky v závislosti na pohlaví:

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

### Starší pacienti:

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

### Pacienti s poškozením funkce ledvin:

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

### Pacienti s poškozením funkce jater:

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení 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 antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

Velikosti balení: Blister se 14, 28, 56 nebo 98 tabletami nebo perforované jednodávkové blistry s 28 x 1 tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/091/001 (14 tablet)  
EU/1/98/091/002 (28 tablet)  
EU/1/98/091/003 (56 tablet)  
EU/1/98/091/004 (98 tablet)  
EU/1/98/091/013 (28 x 1 tableta)

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. prosince 1998  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2008

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kinzalmono 80 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

*Pomocné látky:*

Jedna tableta obsahuje 338 mg sorbitolu (E420).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

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 pacientů.

#### Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u pacientů:

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### 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 zvyšování dávek, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po čtyřech až osmi týdnech terapie (viz bod 5.1).

#### Kardiovaskulární prevence:

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

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

#### Zvláštní skupiny:

Poškození funkce ledvin: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávek. U pacientů se závažným poškozením funkce ledvin nebo

podstupujících hemodialýzu jsou omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4).

Poškození funkce jater: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávka neměla přesáhnout 40 mg jednou denně (viz bod 4.4).

#### Starší pacienti

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

#### ***Pediatrická populace***

Používání přípravku Kinzalmono u dětí do 18 let se nedoporučuje pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

#### **Způsob podání**

Telmisartan tablety 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 uchovávan v uzavřeném blistru vzhledem k hygrokopickým vlastnostem tablet. Tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučodů
- Závažné poškození funkce jater

### **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 zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

#### Poškození funkce jater:

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

#### Renální poškození a transplantace ledvin:

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

#### Intravaskulární hypovolemie:

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

Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému: v důsledku inhibice renin-angiotenzin-aldosteronového systému byly hlášeny u vnímavých jedinců hypotenze, synkopa, hyperkalemie a změny renálních funkcí (včetně akutního renálního selhání), zvláště v kombinaci s léčivými přípravky, které ovlivňují tento systém. Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. přidáním ACE inhibitoru k antagonistovi receptoru angiotenzinu II) se proto nedoporučuje u pacientů s již regulovaným krevním tlakem a musí být omezena na individuálně definované případy s přísným sledováním renálních funkcí.

#### 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 městnavým srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

#### Primární aldosteronismus:

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-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.

#### Hyperkalemie:

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

U starších pacientů, u pacientů s poškozením funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými 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, poškozená 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, antagonisté 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 podmínek pro funkci ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

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

#### Sorbitol:

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol (E420). Pacienti se vzácnou vrozenou intolerancí fruktosy nesmí užívat Kinzalmono.

#### 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly prováděny pouze u dospělých.

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 (včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.

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

*Současné podávání se nedoporučuje*

#### Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík:

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, tak 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 byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicita, též při současném podávání lithia a antagonistů receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu. 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 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 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.

Ve studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému 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, které je nutno zvažovat*

Jiná antihypertenziva:

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

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

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

Kortikosteroidy (systémové podání):

Snížení antihypertenzního účinku.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Těhotenství:

Podávání antagonistů receptoru 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 Kinzalmono těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity 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 vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie). (Viz bod 5.3).

Pokud by došlo k expozici vůči 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 Kinzalmono během kojení, Kinzalmono 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 Kinzalmono pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je však třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### *a. Souhrn bezpečnostního profilu*

Vzácně (méně než 1 případ z 1000 pacientů) 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 příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

### *b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků*

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

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

#### Infekce a infestace

Méně časté:	Infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy,
Vzácné:	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>1</sup>

#### Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté:	Anémie
Vzácné:	Eosinofilie, trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Anafylaktická reakce, přecitlivělost
---------	--------------------------------------

#### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté:	Hyperkalémie
Vzácné:	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté:	Insomnie, deprese
Vzácné:	Úzkost

Poruchy nervového systému Méně časté:	Synkopa
Poruchy oka Vzácné:	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu Méně časté:	Vertigo
Srdeční poruchy Méně časté: Vzácné:	Bradykardie Tachykardie
Cévní poruchy Méně časté:	Hypotenze <sup>2</sup> , ortostatická hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Méně časté:	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy Méně časté: Vzácné:	Bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení Sucho v ústech, žaludeční nevolnost
Poruchy jater a žlučových cest Vzácné:	Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy <sup>3</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň Méně časté: Vzácné:	Pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, urticaria, polékový exantém, toxoalergický exantém,
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Méně časté: Vzácné:	Bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie Artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)
Poruchy ledvin a močových cest Méně časté:	Poškození ledvin včetně akutního renálního selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Méně časté: Vzácné:	Bolesti na hrudi, astenie (slabost) Onemocnění připomínající chřipku
Vyšetření Méně časté: Vzácné:	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatinfosfokinázy

1, 2, 3: pro další popis, viz bod 4.8.c).

### *c. Popis vybraných nežádoucích účinků*

#### 1. Sepse

Ve studii PRoFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezn nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

## 2. 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.

## 3. Abnormální jaterní funkce/porucha jater

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

## **4.9 Předávkování**

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

Příznaky: Nejvýznamnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; vyskytla se také bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatinu a akutní renální selhání.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II, samotní; ATC kód: C09CA07.

#### Mechanismus účinku:

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT<sub>1</sub> žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT<sub>2</sub> 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 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

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

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7%) a ramipril (16,5%) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (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=2954) nebo placebo (n=2972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) - 15,7% telmisartan, 17,0% placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05, p = 0,22). Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramiprilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu 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.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce:

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50%.

Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ( $AUC_{0-\infty}$ ) přibližně od 6% (dávka 40 mg) do 19% (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

### Linearita/nelinearita:

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

### Distribuce:

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

### Metabolismus:

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

### Eliminace:

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

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

### *Zvláštní skupiny pacientů*

#### Účinky závislosti na pohlaví:

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

### Starší pacienti:

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

### Pacienti s poškozením funkce ledvin:

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

### Pacienti s poškozením funkce jater:

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu), a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení 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 antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

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

Velikosti balení: Blistr se 14, 28, 56 nebo 98 tabletami nebo perforované jednodávkové blistry s 28 x 1 tabletou.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bayer Pharma AG  
13342 Berlin  
Německo

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/98/091/005 (14 tablet)  
EU/1/98/091/006 (28 tablet)  
EU/1/98/091/007 (56 tablet)  
EU/1/98/091/008 (98 tablet)  
EU/1/98/091/014 (28 x 1 tableta)

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. prosince 1998  
Datum posledního prodloužení registrace: 16. prosince 2008

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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