

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zanacodar 40 mg tablety

Zanacodar 80 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zanacodar 40 mg tablety: Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg

Zanacodar 80 mg tablety: Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Zanacodar 40 mg: jsou bílé, oválné tablety.

Zanacodar 80 mg: jsou bílé, oválné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze:

Léčba esenciální hypertenze u dospělých pacientů.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění:

Snížení kardiovaskulární morbidity u pacientů s:

- i) projevy atero-trombotického kardiovaskulárního onemocnění (při anamnéze koronárního srdečního onemocnění, mrtvice nebo onemocnění periferních arterií) nebo
- ii) diabetes mellitus 2. typu s dokumentovaným poškozením cílových orgánů.

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 diuretiky thiazidového typu, jako např. hydrochlorothiazidem, u kterého bylo prokázáno, že aditivně snižuje krevní tlak pomocí telmisartanu. Pokud se uvažuje o zvyšování dávek, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne čtyři až osm týdnů po zahájení léčby (viz bod 5.1).

Prevence kardiovaskulárních onemocnění:

Doporučená dávka je 80 mg jednou denně. Je známo, že dávky nižší než 80 mg telmisartanu jsou účinné při snižování kardiovaskulární morbidity.

Při zahájení léčby telmisartanem za účelem snížení kardiovaskulární morbidity se doporučuje provádět pečlivé sledování krevního tlaku a, bude-li to vhodné, může být nezbytná úprava medikací, které snižují krevní tlak.

Zanacodar se může užívat s jídlem nebo bez jídla.

Poškození funkce ledvin: U pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin není třeba upravovat dávkování. U pacientů se závažným poškozením ledvin nebo postupujících 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 dávkování u starších pacientů není nutná.

Pediatričtí pacienti

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

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1)
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 6.4)
- Obstrukce žlučových
- Závažné poškození funkce jater

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství:

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotensinu 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. Pokud je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotensinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, může být zahájena alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).

Poškození funkce jater:

Vzhledem k tomu, že se Zanacodar vylučuje především žlučí, nesmí být podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučových nebo závažným poškozením jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížení jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s mírným až středně závažným poškozením jater může být Zanacodar podán pouze 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:

Pokud je přípravek Zanacodar podáván pacientům s poruchou jater, je doporučena pravidelná kontrola sérových hladin draslíku a kreatininu v krvi. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Zanacodar pacientům po transplantaci ledvin.

Intravaskulární hypovolaemie:

U pacientů s poklesem objemu nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmu nebo zvracení se zejména po první dávce přípravku Zanacodar může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy by se měly ještě před podáním přípravku Zanacodar 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 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 dalšími přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojeny 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-angiotenzin-aldosteronového systému. V těchto případech se léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako u ostatních vazodilatancí je třeba věnovat zvlášť zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální a 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 (NSAIDs, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení renálních funkcí, náhlé zhoršení podmínek pro funkci ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U rizikových pacientů se doporučuje sledovat sérové hladiny draslíku (viz bod 4.5).

Etnické odlišnosti:

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, také telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniku 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 léčiva působící na renin-angiotenzin-aldosteronový systém, telmisartan může způsobit 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 (NSAIDs, 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 NSAIDs představují menší riziko za předpokladu, že jsou přesně dodržována opatření při podávání.

Současné podávání se nedoporučuje

Draslík šetřící diuretika a přípravky obsahující draslík:

Antagonisté receptoru angiotenzinu II jako telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku, navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík, mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat opatrně a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium:

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

Současné podávání vyžadující opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAIDs):

NSAIDs (např. kyselina acetylosalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAIDs) mohou snižovat antihypertenzivní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U některých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (např. 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 dostatečně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení, a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC 0-24 a Cmax 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 základě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

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

Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

4.6 Těhotenství a kojení

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

Těhotenství (viz body 4.3 a 4.4):

Adekvátní údaje o podávání přípravku Zanacodar 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 těhotenství prokázáno, 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 těhotenství vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie). (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 (viz bod 4.3):

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Zanacodar během kojení, Zanacodar se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

V placebem kontrolovaných studiích byla celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených pro telmisartan (41,4 %) obvykle srovnatelná s placebem (43,9 %). Výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu u pacientů léčených s cílem snížit kardiovaskulární morbiditu byl konzistentní s profilem získaným u hypertenzních pacientů.

Nežádoucí účinky léčiva, které jsou uvedeny dále, byly shromážděny ze všech klinických hodnocení pacientů léčených kvůli hypertenzi a z postmarketingových zpráv. Seznam bere rovněž v úvahu závažné nežádoucí příhody a nežádoucí příhody vedoucí k vysazení léčiva, jak to bylo hlášeno ve třech klinických dlouhodobých studiích zahrnujících 21642 pacientů léčených telmisartanem pro snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

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 ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Infekce a infestace:

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy, infekce močových cest včetně cystitidy.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): Seps s následkem smrti

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Anémie

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Trombocytopenie

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): Eosinofilie

Poruchy imunitního systému

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Hypersenzitivita

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): Anafylaktická reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Hyperkalémie

Psychiatrické poruchy:

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Deprese, nespavost

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Anxieta.

Poruchy nervového systému

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$): Synkopa.

Poruchy oka:

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$): Abnormality visu

Poruchy ucha a labyrintu:

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): Vertigo

Srdeční poruchy:

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): Bradykardie

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): Tachykardie

Cévní poruchy:

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): Hypotenze², ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): Dyspnoe

Gastrointestinální poruchy:

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): Bolest břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): Podrážděný žaludek, sucho v ústech

Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): Poruchy jater a žlučových cest

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): Hyperhidróza, pruritus, vyrážka.

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): Erytém, angioedém, kožní erupce způsobená léky, toxická kožní erupce, ekzém

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): kopřivka.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): myalgie, bolest zad (např. ischias) svalové křeče

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): artralgie, bolest v končetinách.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit): tendinitida

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): zhoršení funkce ledvin včetně akutního selhání ledvin

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): bolest na hrudi, astenie (slabost).

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): onemocnění podobné chřipce

Vyšetření

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$): zvýšený kreatinin v krvi.

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$): zvýšená kyselina močová v krvi, zvýšená hladina jaterních enzymů v krvi, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu.

¹ V klinickém hodnocení PRoFEES byla u telmisartanu v porovnání s placebem pozorována zvýšená incidence sepse. Může jít o náhodnou příhodu nebo může souviset s v současnosti neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

² Hlášena jako častá u pacientů s kontrolovaným krevním tlakem, kteří byli léčeni telmisartanem pro snížení kardiovaskulární morbidit nad rámec standardní péče.

4.9 Předávkování

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

Příznaky: Nejnápadnějšími projevy předávkování telmisartanem jsou hypotenze a tachykardie; vyskytla se také bradykardie, závrať, zvýšení kreatininu v séru a akutní selhání ledvin.

Terapie: Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být podpůrná a symptomatická. 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 a je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzi, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a doplnit objem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku:

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT1) účinný po perorálním podání.

S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT1, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT1 žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT2 a ostatních méně charakterizovaných AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanem zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kinázu 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 bezpečnost a účinnost:

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.

Prevence kardiovaskulárních onemocnění:

Klinické hodnocení **ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)** [klinické hodnocení s globálním cílovým bodem porovnat průběžné podávání telmisartanu samotného a v kombinaci s ramipilem] porovnávalo účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu u kardiovaskulárních výsledků u 25620 pacientů ve věku 55 let a vyšším, kteří měli v anamnéze onemocnění koronárních arterií, mrtvici, TIA, periferní arteriální onemocnění nebo diabetes mellitus 2. typu doprovázený prokázaným poškozením koncového orgánu (např. retinopatie, hypertrofie levé komory, makro nebo mikroalbuminurie) a kteří představují populaci ohroženou kardiovaskulárními příhodami.

Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576) nebo kombinace telmisartanu 80 mg a ramiprilu 10 mg (n=8502), kdy poté následovala průměrná doba sledování 4,5 roku.

Telmisartan vykázal podobný účinek jako ramipril při snižování primárního kompozitního cílového bodu kardiovaskulárních úmrtí, nefatálních infarktů myokardu, nefatální mrtvice nebo hospitalizace kvůli kongestivnímu srdečnímu selhání. Incidence primárního cílového bodu byla podobná u telmisartanu (16,7 %) a ramiprilu (16,5 %). Poměr rizika u telmisartanu versus ramiprilu byl 1,01 (97,5% interval spolehlivosti 0,93 - 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 při rozpětí 1,13). Míra mortality kvůli všem příčinám byla 11,6 % u pacientů léčených telmisartanem a 11,8 % u pacientů léčených ramipilem.

Ukázalo se, že telmisartan je podobně účinný jako ramipril u předem stanoveného sekundárního cíle kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální mrtvice [0,99(97,5% interval spolehlivosti 0,90 až 1,08), p (noninferiorita)=0,0004], u primárního cílového bodu referenční studie HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy)[studie hodnocení výsledků srdeční prevence], která zkoumala účinek ramiprilu versus placebo.

TRANSCEND randomizovala pacienty s nesnášenlivostí vůči ACE-I s jinak podobnými zařazovacími kritérii jako ONTARGET pro telmisartan 80 mg (n=2954) nebo placebo (n=2971), oba podávány nad rámec standardní péče. Průměrná doba trvání kontrolního sledování byly 4 roky a 8 měsíců. V incidenci primárního kompozitního koncového bodu (kardiovaskulární úmrtí), nefatální infarkt myokardu, nefatální mrtvice nebo hospitalizace kvůli kongestivnímu srdečnímu selhání nebyl zjištěn žádným statisticky signifikantní rozdíl [15,7 % u telmisartanu a 17,0 % ve skupině s placebem s poměrem rizika 0,92 (95% interval spolehlivosti 0,81 až 1,05, p=0,22)]. Byl prokázán přínos telmisartanu v porovnání s placebem v předem stanoveném sekundárním kompozitním cílovém bodě kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální mrtvice [0,87 (95% interval spolehlivosti 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Nebyl prokázán prospěch v případě kardiovaskulární mortality (poměr rizika 1,03, 95% interval spolehlivosti 0,85 - 1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl hlášen kašel a angioedém méně často než u pacientů léčených ramipilem, zatímco u pacientů léčených telmisartanem byla hypotenze hlášena častěji.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch vůči samotnému ramiprilu nebo telmisartanu. Kardiovaskulární mortalita a mortalita ze všech příčin byla v kombinaci numericky vyšší. Kromě toho došlo k významně vyšší incidenci hyperkalémie, selhání ledvin, hypotenze a synkopy v ramenu s kombinací. Proto se použití kombinace telmisartanu a ramiprilu u této populace nedoporučuje.

V klinickém hodnocení "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) [Režim prevence pro efektivní předcházení druhým mrtvicím] u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří byli nedávno mrtvicí postiženi, byla zaznamenána zvýšená incidence sepse u telmisartanu v porovnání s placebem, a to 0,70 % versus 0,49 % [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt případů fatální sepse se zvýšil u pacientů užívajících telmisartan (0,33 %) versus pacienti užívající placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojená s použitím telmisartanu může být buď náhodným nálezem nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Příznivé účinky telmisartanu na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

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-nekonečno) 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 vylučuje stolicí, většinou jako nezměněná substance. Kumulativní vylučování močí je menší než 1 % dávky. Celková

plasmatická 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 AUC přibližně 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 antagonistu receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáváním fyziologického roztoku.

U potkanů a psů byly rovněž pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie ledvinových juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny představují rovněž skupinový účinek inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin II a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Neexistuje žádný důkaz o teratogenním účinku, ale z experimentů na zvířatech vyplynulo riziko podávání telmisartanu na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost, opožděné otevírání očí a vyšší úmrtnost.

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

6. FARMACEUTICKÉ VLASTNOSTI

6.1 Seznam pomocných látek

Povidon

Meglumin
Hydroxid sodný
Mannitol
Magnesium-stearát
Krospovidon

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al-Al blistr.

Zanacodar tablety 40/80 mg se dodává v blistrech (Al/Al) obsahujících 14, 28, 30, 56, 84, 90 a 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO (A)

Zanacodar 40 mg tablety : 58/646/10-C

Zanacodar 80 mg tablety : 58/647/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

18.8.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

27.7.2011