

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Micardis® 20 mg tablety

Micardis® 40 mg tablety

Micardis® 80 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Micardis 20 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 20 mg.

### Micardis 40 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 40 mg.

### Micardis 80 mg tablety

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg.

### Pomocné látky se známým účinkem

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

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

### Micardis 20 mg tablety

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

### Micardis 40 mg tablety

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

### Micardis 80 mg tablety

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Hypertenze

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

### Kardiovaskulární prevence

Snížení kardiovaskulární morbidity u dospělých:

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

#### *Léčba esenciální hypertenze*

Obvyklá účinná dávka je 40 mg jednou denně. U některých pacientů se příznivý výsledek dostavuje již při denní dávce 20 mg. V případech, kdy se nedosáhne požadovaných hodnot krevního tlaku, lze dávku telmisartanu zvýšit až na 80 mg jednou denně. Pokud se uvažuje o zvýšení dávky, je třeba přihlížet k okolnosti, že maximálního antihypertenzního účinku se obvykle dosáhne po 4 až 8 týdnech od zahájení terapie (viz bod 5.1). Alternativně lze telmisartan použít v kombinaci s thiazidovými diuretiky jako např. hydrochlorothiazidem, u něhož bylo prokázáno, že působí aditivně při snižování krevního tlaku pomocí telmisartanu.

#### *Kardiovaskulární prevence*

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

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

#### *Starší pacienti*

Úprava dávky u starších pacientů není nutná.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo podstupujících hemodialýzu jsou k dispozici jen omezené zkušenosti. U těchto pacientů je doporučena nižší úvodní dávka 20 mg (viz bod 4.4).

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není třeba přistupovat k úpravám dávkování. Telmisartan nelze odstranit z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

#### *Porucha funkce jater*

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

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

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Micardis u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

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

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

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

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)
- Obstrukce žlučodů
- Závažná porucha funkce jater

Současné užívání přípravku Micardis s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Těhotenství

Léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

#### Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že se telmisartan vylučuje především žlučí, nesmí být Micardis podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučodů nebo závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater se má Micardis podávat se zvýšenou opatrností.

#### Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience.

#### Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

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

Telmisartan nelze odstranit z krve hemofiltrací a není dialyzovatelný.

#### Pacienti s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku

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

#### Duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů

pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### Ostatní stavy provázené stimulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným kongestivním srdečním selháním nebo s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém, jako je telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácněji i s akutním renálním selháním (viz bod 4.8).

#### Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. V těchto případech se proto léčba telmisartanem nedoporučuje.

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatancií je třeba věnovat zvláštní pozornost pacientům trpícím stenózou aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

#### Diabetičtí pacienti léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykemie. Proto je u nich vhodné zvážit relevantní sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je to indikováno, upravit podle potřeby dávky inzulinu nebo antidiabetik.

#### Hyperkalemie

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

U starších pacientů, u pacientů s renální insuficiencí, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami, může být hyperkalemie fatální.

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

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (> 70 let).
- Kombinace s jedním nebo více dalšími léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, a/nebo se suplementy draslíku. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalemii, jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, blokátory receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. infekční onemocnění), buněčná lýza (např. při akutní ischemii končetin, rabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

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

### Etnické odlišnosti

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin také telmisartan a další blokátory receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniků černé pleti.

### Ischemická choroba srdeční

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

### Sorbitol

#### Micardis 20 mg tablety

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

#### Micardis 40 mg tablety

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

#### Micardis 80 mg tablety

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

### Sodík

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

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

### Digoxin

Při současném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Tak jako ostatní léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém může telmisartan vyvolat hyperkalemii (viz bod 4.4). Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, které mohou také vyvolat hyperkalemii (náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, blokátory receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA, včetně selektivních inhibitorů COX-2), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.

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

Současné podávání se nedoporučuje.

### Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

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

### Lithium

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

Současné podávání vyžaduje opatrnost.

### Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSA)

NSA (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat antihypertenzní účinek blokátorů 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 blokátorů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního renálního selhání, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je třeba podávat takovou kombinaci opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být patřičně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení a také v pravidelných intervalech během této kombinované terapie.

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

### Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

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

Současné podávání je nutno zvažovat.

### Jiná antihypertenziva

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

Data z klinických hodnocení ukázala, že duální blokáda renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích příhod, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Na základě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin. Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

## Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

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

#### Těhotenství

Podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání přípravku Micardis těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání blokátorů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě blokátory receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí blokátorů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice blokátorům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u člověka k fetotoxicitě (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

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

Děti, jejichž matky užívaly blokátory receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

#### Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku Micardis během kojení, Micardis 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 Micardis pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí fertilitu.

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

Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy, jako je Micardis, může v některých případech způsobovat synkopu nebo vertigo.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

V kontrolovaných hodnoceních u pacientů s hypertenzí byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu obvykle srovnatelný s placebem (41,4 % vs. 43,9 %). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu podávaného pacientům ke snížení kardiovaskulární morbidity byl shodný s bezpečnostním profilem zjištěným u pacientů s hypertenzí.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny z kontrolovaných klinických hodnocení u pacientů s hypertenzí a z postmarketingových hlášení. Seznam dále vychází z hlášení závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21 642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

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

#### Infekce a infestace

Méně časté: Infekce močových cest, cystitida, 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: Eozinofilie, trombocytopenie

#### Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktická reakce, přecitlivělost

#### Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalemie  
Vzácné: Hypoglykemie (u diabetických pacientů), hyponatremie

#### Psychiatrické poruchy

Méně časté: Insomnie, deprese  
Vzácné: Úzkost

#### Poruchy nervového systému

Méně časté: Synkopa  
Vzácné: Somnolence

#### Poruchy oka

Vzácné: Postižení zraku



#### Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Vertigo

#### Srdeční poruchy

Méně časté: Bradykardie

Vzácné: Tachykardie

#### Cévní poruchy

Méně časté: Hypotenze<sup>2</sup>, ortostatická hypotenze

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dyspnoe, kašel

Velmi vzácné: Intersticiální plicní onemocnění<sup>4</sup>

#### Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Bolest břicha, průjem, dyspepsie, flatulence, zvracení

Vzácné: Sucho v ústech, břišní diskomfort, dysgeuzie

#### Poruchy jater a žlučových cest

Vzácné: Abnormální jaterní funkce/jaterní porucha<sup>3</sup>

#### Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: Pruritus, hyperhidróza, vyrážka

Vzácné: Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, kopřivka, polékový exantém, toxoalergický exantém

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: Bolest zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie

Vzácné: Artralgie, bolest končetin, bolest šlach (příznaky podobné tendinitidě)

#### Poruchy ledvin a močových cest

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

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: Bolest na hrudi, astenie (slabost)

Vzácné: Onemocnění podobající se chřípce

#### Vyšetření

Méně časté: Kreatinin v krvi zvýšený

Vzácné: Hemoglobin snížený, kyselina močová v krvi zvýšená, jaterní enzymy zvýšené, kreatinfosfokináza v krvi zvýšená

<sup>1, 2, 3, 4:</sup> pro další popis viz podbod „*Popis vybraných nežádoucích účinků*“

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Sepse*

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

##### *Hypotenze*

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

#### *Abnormální jaterní funkce/porucha jater*

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

#### *Intersticiální plicní onemocnění*

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

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

#### Příznaky

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

#### Terapie

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorů pro angiotenzin II (ARBs), samotní;  
ATC kód: C09CA07.

#### Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický blokátor receptoru angiotenzinu II (typ AT<sub>1</sub>) účinný po perorálním podání. S velmi vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT<sub>1</sub>, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje 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 člověka plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u člověka téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Léčba esenciální hypertenze*

Po první dávce telmisartanu se do 3 hodin postupně začne projevovat jeho antihypertenzní účinek. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá nepřetržitě 24 hodin po podání dávky včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. V klinických studiích kontrolovaných placebem bylo po dávkách 40 a 80 mg telmisartanu toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických hodnoceních porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinapilem).

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

V klinických hodnoceních přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

#### *Kardiovaskulární prevence*

Klinická studie **ONTARGET** (z anglického **ON**going Telmisartan Alone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních arterií nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným poškozením cílových orgánů (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli randomizováni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) a následně sledováni po dobu průměrně 4,5 roku.

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

užívající ramipril (16,5 %) byl podobný. Poměr rizika pro telmisartan ve srovnání s ramiprilem byl 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019, v rozpětí 1,13). Úmrtnost ze všech příčin byla u pacientů léčených telmisartanem 11,6 %, u pacientů léčených ramiprilem 11,8 %.

Bylo zjištěno, že telmisartan byl podobně účinný jako ramipril, pokud se týká předem stanoveného sekundárního cílového parametru – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08, p (non-inferiorita) = 0,0004)], které byly primárním cílovým parametrem referenční studie HOPE (z anglického **H**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 podobná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n = 2 954) nebo placebo (n = 2 972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu kongestivního srdečního selhání) – 15,7 % ve skupině s telmisartanem a 17,0 % ve skupině s placebem, s poměrem rizika 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22). Prokázalo se, že telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru – úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (poměr rizika 1,03, 95% CI 0,85-1,24).

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

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

V hodnocení „Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod“ (PRoFESS, z anglického Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří nedávno prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00-2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33 %) ve srovnání s pacienty léčenými placebem (0,16 %) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14-3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojená s podáváním telmisartanu může být náhodný nález nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných hodnoceních (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace ACE inhibitoru s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

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

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

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární výsledky a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nemají pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii ACE inhibitory nebo blokátory receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích následků. Úmrtí z kardiovaskulárních příčin a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň byly nežádoucí příhody a sledované závažné nežádoucí příhody (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Micardis u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny.

Hypotenzní účinky dvou dávek telmisartanu byly hodnoceny u 76 pacientů s hypertenzí, převážně s nadváhou, ve věku 6 až 18 let (tělesná hmotnost  $\geq 20$  kg a  $\leq 120$  kg, průměrně 74,6 kg) po podání telmisartanu v dávce 1 mg/kg (n = 29 léčených pacientů) nebo 2 mg/kg (n = 31 léčených pacientů) po dobu 4 týdnů léčby. Sekundární hypertenze nebyla do hodnocení zahrnuta. U některých sledovaných pacientů byly použité dávky vyšší, než jsou doporučeny k léčbě hypertenze u dospělé populace, a dosáhly denní dávky srovnatelné se 160 mg, která byla testována u dospělých pacientů. Průměrné změny STK oproti výchozímu stavu (primární cíl), upravené s ohledem na věkovou skupinu, byly -14,5 (1,7) mmHg ve skupině s telmisartanem 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg ve skupině s telmisartanem 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mmHg ve skupině s placebem. Upravené změny DTK oproti výchozímu stavu byly u uvedených skupin -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg a -3,5 (2,1) mmHg. Změna byla závislá na dávce. Údaje o bezpečnosti z této studie u pacientů ve věku 6 až 18 let se obecně jeví podobné jako u dospělých. Bezpečnost dlouhodobé léčby telmisartanem u dětí a dospívajících nebyla hodnocena.

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

Tyto klinické údaje neumožňují vyvodit závěry ve vztahu k účinnosti a bezpečnosti telmisartanu u pediatrické populace s hypertenzí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ( $AUC_{0-\infty}$ ) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Do uplynutí 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

### Linearita/nelinearita

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

### Distribuce

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

## Biotransformace

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

## Eliminace

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

Po perorálním (a intravenózním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná substance. Kumulativní vylučování močí je < 1 % dávky. Celková plazmatická clearance ( $Cl_{tot}$ ) je vysoká (přibližně 1 000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1 500 ml/min).

## Pediatrická populace

Farmakokinetika dvou dávek telmisartanu byla hodnocena jako sekundární cíl u pacientů s hypertenzí ( $n = 57$ ) ve věku od 6 do 18 let po podání telmisartanu 1 mg/kg nebo 2 mg/kg po dobu čtyř týdnů léčby. Farmakokinetické cíle zahrnovaly stanovení ustáleného stavu telmisartanu u dětí a dospívajících a hodnocení rozdílů v závislosti na věku. Přestože studie byla příliš malá pro smysluplné posouzení farmakokinetiky u dětí mladších 12 let, výsledky jsou obecně v souladu s nálezy u dospělých a potvrzují nelinearitu telmisartanu, zejména pro  $C_{max}$ .

## Pohlaví

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

## Starší pacienti

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

## Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s renální insuficiencí podstupujících dialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s renální insuficiencí do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

## Porucha funkce jater

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

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

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu v krvi) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována

dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů bylo rovněž zaznamenáno poškození žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinických studií jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, tak blokátorů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku.

U obou druhů byla pozorována zvýšená aktivita reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie ledvinových juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin a blokátorů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

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

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

Nebyly zjištěny žádné účinky telmisartanu na samčí ani samičí fertilitu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Povidon (K 25)  
Meglumin  
Hydroxid sodný  
Sorbitol (E 420)  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Micardis 20 mg tablety  
3 roky

Micardis 40 mg a 80 mg tablety  
4 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Micardis 20 mg tablety  
Velikosti balení: Blistr se 14, 28, 56 nebo 98 tabletami.

### Micardis 40 mg a 80 mg tablety

Velikosti balení: Blistr se 14, 28, 56, 84 nebo 98 tabletami nebo perforované jednodávkové blistry s 28 × 1, 30 × 1 nebo 90 × 1 tabletou; vícenásobné balení obsahující 360 (4 balení po 90 × 1) tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

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

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

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

### Micardis 20 mg tablety

EU/1/98/090/009 (14 tablet)  
EU/1/98/090/010 (28 tablet)  
EU/1/98/090/011 (56 tablet)  
EU/1/98/090/012 (98 tablet)

### Micardis 40 mg tablety

EU/1/98/090/001 (14 tablet)  
EU/1/98/090/002 (28 tablet)  
EU/1/98/090/003 (56 tablet)  
EU/1/98/090/004 (98 tablet)  
EU/1/98/090/013 (28 × 1 tableta)  
EU/1/98/090/015 (84 tablet)  
EU/1/98/090/017 (30 × 1 tableta)  
EU/1/98/090/019 (90 × 1 tableta)  
EU/1/98/090/021 (4 × (90 × 1) tableta)

### Micardis 80 mg tablety

EU/1/98/090/005 (14 tablet)  
EU/1/98/090/006 (28 tablet)  
EU/1/98/090/007 (56 tablet)  
EU/1/98/090/008 (98 tablet)  
EU/1/98/090/014 (28 × 1 tableta)  
EU/1/98/090/016 (84 tablet)  
EU/1/98/090/018 (30 × 1 tableta)  
EU/1/98/090/020 (90 × 1 tableta)  
EU/1/98/090/022 (4 × (90 × 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**

09/2023

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