

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/25 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg sú biele alebo takmer biele tablety, s rozmermi 6,55 x 13,6 mm, oválneho tvaru a bikonvexné so znakom „TH“ na jednej strane.
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg sú biele alebo takmer biele tablety tvaru kapsuly, s rozmermi 9,0 x 17,0 mm so znakom „TH 12,5“ na oboch stranách.
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/25 mg sú biele alebo takmer biele tablety, s rozmermi 9,0 x 17,0 mm, oválneho tvaru a bikonvexné so znakom „TH“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Telmisartan HCT EGIS fixná kombinácia dávky (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.
Telmisartan HCT EGIS fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.
Telmisartan HCT EGIS fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Telmisartanom HCT EGIS 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) alebo pre pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlórtiazide podávaných osobitne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Telmisartan HCT EGIS sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

[40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg:]

- Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný telmisartanom 40 mg.
- Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný telmisartanom 80 mg.

[80 mg/25 mg:]

- Telmisartan HCT EGIS 80 mg/25 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Telmisartanom HCT EGIS 80 mg/12,5 mg alebo u pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlórtiazide podávaných osobitne.

Telmisartan HCT EGIS je dostupný tiež v dávkach o sile 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4)

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť dávkovanie Telmisartanu HCT EGIS 40 mg/12,5 mg raz denne. Telmisartan HCT EGIS nie je určený pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene. u pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/hydrochlórtiazidu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. k dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Telmisartanu HCT EGIS sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na ktorékoľvek z liečiv alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlórtiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Úporná hypokaliémia, hyperkalcémia.

Súbežné užívanie Telmisartanu HCT EGIS s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Telmisartan HCT EGIS sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan HCT EGIS sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žľčovými poruchami alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľočou. u týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má Telmisartan HCT EGIS používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečňovým ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s telmisartanom/hydrochlórtiazidom.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Telmisartan HCT EGIS sa nesmie používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/hydrochlórtiazidu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s telmisartanom/hydrochlórtiazidom sú u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Intravaskulárna hypovolémia

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétnym obmedzením soli, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním Telmisartanu HCT EGIS majú upraviť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

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

Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

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

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie Telmisartanu HCT EGIS sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Metabolické a endokrinné účinky

Liečba tiazidmi môže znížiť znášanlivosť glukózy, pričom sa u diabetických pacientov na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe a liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto treba u týchto pacientov zväziť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejaviť latentný diabetes mellitus.

S terapiou tiazidovými diuretikami sa spája zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v telmisartane/hydrochlórtiazide sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. u niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Elektrolytová nerovnováha

Tak ako u iných pacientov liečených diuretikami, má sa vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalivosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri časť 4.8).

- Hypokaliémia

Hoci sa pri používaní tiazidových diuretik môže vyvinúť hypokaliémia, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, môže sa vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT1) telmisartanom, zložkou Telmisartanu HCT EGIS. Hoci pri telmisartane/hydrochlórtiazide sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S Telmisartanom HCT EGIS sa draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka majú podávať opatrne (pozri časť 4.5).

- Hyponatriémia a hypochloremická alkalóza

Nie sú dôkazy o tom, že telmisartan/hydrochlórtiazid znižuje alebo predchádza diuretikami vyvolanú hyponatriémiu. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalciémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalciémia môže byť

dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcií prištítých teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

Ukázalo sa, že tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči, čo môže zapríčiniť hypomagneziémiu (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov – černochoch ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt stavov s nízkou hladinou renínu u čiernej populácie s hypertenziou.

Iné

Ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu zapríčiniť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti videnia alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončiť podávanie hydrochlórtiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že sa vnútroočný tlak nedostane pod kontrolu, môže byť potrebné zvážiť rýchle lekárske ošetrenie alebo chirurgický zákrok. Medzi rizikové faktory vzniku glaukómu s uzavretým uhlom patrí alergia na sulfónamid alebo penicilín v anamnéze.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Zriedkavo sa hlásili prípady s antagonistami receptora angiotenzínu II (vrátane telmisartanu/hydrochlórtiazidu). Súbežné podávanie lítia a Telmisartanu HCT EGIS sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Lieky súvisiace so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylopenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto látky predpísané v kombinácii s hydrochlórtiazidom-telmisartanom, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok hydrochlórtiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Lieky, ktoré môžu zvýšiť hladiny draslíka alebo vyvolať hyperkaliémiu (napr. ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

Ak sú tieto lieky predpísané s kombináciou hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Na základe skúseností z použitia iných liekov, ktoré tlmia renín-angiotenzínový systém, súbežné použitie vyššie uvedených liekov môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa Telmisartan HCT EGIS podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi torsade de pointes (čo zahŕňa niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predispozičný faktor na torsade de pointes.

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- iné: (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, terfenadín, vinkamín i. v.).

Digitalisové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje začiatok digitalisom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Keď sa telmisartan podával súbežne s digoxínom, pozoroval sa priemerný vzostup vrcholovej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a koncentrácie po odoznení účinku telmisartanu (20 %). Na začiatku liečby, pri úprave dávky a ukončení podávania telmisartanu je potrebné monitorovať hladiny digoxínu, aby sa tieto udržali v rámci terapeutického rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

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

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

Môže byť potrebná úprava dávkovania antidiabetika (pozri časť 4.4).

Metformín

Metformín sa má používať s opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s hydrochlórtiazidom.

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

NSA (t. j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretík a antihypertenzné účinky antagonistov receptora angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a účinných látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. a preto, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas jej trvania.

V jednej štúdií viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC₀₋₂₄ a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Katecholamíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom potenciovanej.

Lieky používané pri liečbe dny (napr. probenecid, sulfínpyrazón a alopurinol)

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt závažných reakcií precitlivenosti súvisiacich s liečbou alopurinolom, predovšetkým u pacientov so zlyhaním obličiek.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika z dôvodu zníženého vylučovania. Ak sa musia predpísať doplnky vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), majú sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

Anticholinergické látky (napr. atropín, biperidén): môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liekov a potenciovávajú ich myelosupresívne účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zvyšovať hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín. Navyše,

ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú presunúť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisy receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlórtiazidu počas gravidity sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca ako je ikterus, porucha elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženého objemu plazmy a hypoperfúzii placenty, bez pozitívneho účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať pri esenciálnej hypertenzii u tehotných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní telmisartanu/hydrochlórtiazidu počas dojčenia, Telmisartan HCT EGIS sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených dojčiat.

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie Telmisartanu HCT EGIS sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Telmisartan HCT EGIS užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne vplyvy telmisartanu a hydrochlórtiazidu na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Telmisartan HCT EGIS môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní Telmisartanu HCT EGIS sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou je závrat. Závažný angioedém sa môže vyskytnúť zriedkavo ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

[40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg:]

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný pri telmisartane/hydrochlórtiazide bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými pri telmisartane samotnom v randomizovaných kontrolovaných skúškach zahrňujúcich 1 471 pacientov, ktorí užívali telmisartan plus hydrochlórtiazid (835) alebo telmisartan samotný (636). Neboli stanovené nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

[80 mg/25 mg:]

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný pri telmisartane/hydrochlórtiazide 80 mg/25 mg bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými pri telmisartane/hydrochlórtiazide 80 mg/12,5 mg. Neboli stanovené nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zaznamenané vo všetkých klinických skúškach a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) s telmisartanom plus hydrochlórtiazidom než s placebom sú ukázané nižšie podľa triedy orgánových systémov. Známe nežiaduce reakcie vyskytujúce sa s každou zložkou podávanou samostatne, ktoré sa v klinických skúškach neukázali, sa môžu vyskytnúť počas liečby telmisartanom/hydrochlórtiazidom.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (nemôžu byť stanovené z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín rozdelených podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Menej časté: bronchitída, faryngitída, sinusitída

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus¹

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hypokaliémia

Zriedkavé: hyperurikémia, hyponatriémia

Psychické poruchy

Menej časté: úzkosť

Zriedkavé: depresia

Poruchy nervového systému

Časté: závrat

Menej časté: synkopa, parestézia

Zriedkavé: nespavosť, poruchy spánku

Poruchy oka

Zriedkavé: porucha videnia, rozmazané videnie

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: tachykardia, arytmie

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzia, ortostatická hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe

Zriedkavé: ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: hnačka, sucho v ústach, flatulencia

Zriedkavé: bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene²

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, nadmerné potenie, urtikária

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesť chrbta, svalové sťahy, myalgia

Zriedkavé: bolesť kĺbov, svalové kŕče, bolesť v končatinách

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Menej časté: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: bolesť v hrudníku

Zriedkavé: ochorenie podobné chrípke, bolesť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi

Zriedkavé: zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina kreatínínfosfokinázy v krvi, zvýšené hladiny pečeňových enzýmov

1: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

2: Ďalší popis, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie v minulosti zaznamenané pri jednotlivých zložkách môžu byť potenciálne nežiaduce reakcie telmisartanu/hydrochlórtiazidu, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúškach s týmto liekom.

Telmisartan

Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo, ako aj telmisartan, s rovnakou frekvenciou.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach. Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií bol vypracovaný zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s pacientmi 50-ročnými či staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Infekcie a nákazy

Menej časté: infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitídy
Zriedkavé: sepsa vrátane smrteľných následkov³

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia
Zriedkavé: eozinofília, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: precitlivenosť, anafylaktické reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hyperkaliémia
Zriedkavé: hypoglykémia (u diabetických pacientov)

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: somnolencia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bradykardia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: kašeľ
Veľmi zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc³

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zriedkavé: žalúdočné ťažkosti

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: ekzém, liekový exantém, toxická kožná vyrážka

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Zriedkavé: artróza, bolesť šliach

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek)

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: asténia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: znížená hladina hemoglobínu

3: Ďalší popis, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid môže vyvolať alebo exacerbovať hypovolémiu, ktorá by mohla viesť k elektrolytovej nerovnováhe (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcie s neznámou frekvenciou hlásené pri používaní samotného hydrochlórtiazidu zahŕňajú:

Infekcie a nákazy

Neznáme: zápal slinnej žľazy

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme: nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: trombocytopénia (niekedy s purpurou)

Neznáme: aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktické reakcie, precitlivenosť

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: nedostatočne kontrolovateľný diabetes mellitus

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hypomagneziémia

Zriedkavé: hyperkalciémia

Veľmi zriedkavé: hypochloremická alkalóza

Neznáme: anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia

Psychické poruchy

Neznáme: nepokoj

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: bolesť hlavy

Neznáme: točenie hlavy

Poruchy oka

Neznáme: xantopsia (žlté videnie), choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Poruchy ciev

Neznáme: nekrotizujúca vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea

Neznáme: pankreatitída, žalúdočné ťažkosti

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: hepatocelulárna žltáčka, cholestatická žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Neznáme: syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: slabosť

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme: pyrexia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: zvýšená hladina triglyceridov

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

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

Sepsa

V klinickom skúšaní PROFESS sa po telmisartane, v porovnaní s placebom, pozorovala zvýšená incidencia sepsy. Udalosť môže byť náhodným nálezom alebo môže súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri časť 5.1).

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Sú dostupné obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémia v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie znaky a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným používaním digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmik.

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady solí a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA07

Telmisartan HCT EGIS je kombinácia antagonistu receptora angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. Telmisartan HCT EGIS podávaný raz denne poskytuje účinné a pravidelné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutickej dávky.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II subtypu 1 (AT₁). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtyp receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich novej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Dávka 80 miligramov telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachová v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretiká ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia renálnym tubulárnym mechanizmom na elektrolytovú reabsorpciu, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s nasledovným zvýšením vylučovaním draslíka a bikarbonátu v moči a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojeného s týmito diuretikami, a to cez predpokladanú blokádu systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlórtiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4 – 8 týždňov od začiatku liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby. Ako sa ukázalo pri ambulantných meraniach krvného tlaku, antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania na bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaních).

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje tak systolický, ako aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou predstaviteľov iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaních porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlórtiazidom a lizinoprilom).

[80 mg/25 mg:]

V dvojito zaslepenej kontrolovanej klinickej štúdií (účinnosť vyhodnotená u n = 687 pacientov), u pacientov nereagujúcich na kombináciu 80 mg/12,5 mg, bolo preukázané (rozdiely v upravených

stredných odchýlkach od základnej hodnoty), že účinok bol postupne znižujúci na krvný tlak pri kombinácii 80 mg/25 mg v porovnaní s následnou liečbou pri kombinácii 80 mg/12,5 mg o 2,7/1,6 mm Hg SKT/DKT). V nadväzujúcej štúdii pri kombinácii 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte znížil (čo viedlo k celkovej redukcii o 11,5/9,9 mm Hg (SKT/DKT)).

V spoločnej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách oproti 160 mg/25 mg valsartanu/hydrochlórtiazidu (účinnosť vyhodnotená u n = 2121 pacientov) bol preukázaný (rozdiele v upravených stredných odchýlkach od základnej hodnoty) signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku o 2,2/1,2 mm Hg (SKT/DKT) v prospech kombinácie 80 mg/25 mg telmisartanu/hydrochlórtiazidu.

Po ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie. Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúškach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu, ktoré boli sprevádzané preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro - alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho kompozitného koncového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca. Výskyt primárneho koncového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Miera rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (noninferiorita) = 0,0019 na hranici 1,13). Miera mortality zo všetkých príčin bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (mieru rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém sa hlásili menej často u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia sa častejšie hlásila pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom neprinesla žiaden ďalší prínos voči ramiprilu alebo telmisartanu samostatne. KV mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli číselne vyššie pri kombinácii. Navyše bol výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy významne vyšší v skupine užívajúcej kombináciu. Preto sa používanie kombinácie telmisartanu a ramiprilu v tejto populácii neodporúča.

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

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

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Viac podrobných informácií, pozri vyššie v časti „Kardiovaskulárna prevencia“.

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

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

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbidita a mortality.

Účinky fixnej dávky kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu nie sú v súčasnosti známe.

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa

pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s telmisartanom/hydrochlórtiazidom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Zdá sa, že u zdravých jedincov nemá súbežné podávanie hydrochlórtiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých liečiv.

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú po 0,5 – 1,5 hodine po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg bola 42 % a telmisartanu 160 mg 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu redukciami plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickú účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Hydrochlórtiazid: Po perorálnom podaní telmisartanu/hydrochlórtiazidu sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0–3,0 hodinách po podaní. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa pevne viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), zväčša na albumíny a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zdanlivý distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej tkanivovej väzbe.

Hydrochlórtiazid sa v plazme viaže zo 68 % na proteín a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorazovej dávke ¹⁴C značeného telmisartanu, glukuronid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlórtiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan: Po intravenóznom alebo perorálnom podaní ¹⁴C-značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (> 97 %) vylúčila stolicou ako biliárna exkrécia. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je > 1 500 ml/min. Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer výhradne v moči ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je okolo 250 – 300 ml/min. Terminálny polčas vylučovania hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach od 20 – 160 mg s väčším než odporúčaným zvýšením plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami.

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

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

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2 – 3-krát vyššie u žien ako u mužov.

V klinických skúšaní sa však u žien nepozorovali významne väčšie reakcie na krvný tlak alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania. u žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlórtiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min, v priemere okolo 50 ml/min) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlórtiazidu. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min bol počas vylučovania hydrochlórtiazidu zvýšený. u funkčne anefrických pacientov je počas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenú absolútnu biologickú dostupnosť až do takmer 100 %. Počas vylučovania sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bezpečnosti zameraných na súbežné podávanie telmisartanu a hydrochlórtiazidu normotenzným potkanom a psom, v dávke porovnateľnej s klinickými terapeutickými dávkami, nevyvolávali ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých zložiek samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

[80 mg/25 mg:]

Neboli robené žiadne dodatočné predklinické štúdie fixnej kombinácie dávky lieku 80 mg/25 mg. V predchádzajúcich predklinických štúdiách bezpečnosti zameraných na súbežné podávanie telmisartanu a hydrochlórtiazidu normotenzným potkanom a psom, v dávke porovnateľnej s klinickými terapeutickými dávkami, nevyvolávali ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých zložiek samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nemajú význam pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistami receptora angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšené hladiny dusíka močoviny v krvi a kreatinínu), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou soli a skupinovým chovom zvierat. u psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickej dávky telmisartanu majú mierny vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

U potkanov a myši sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* a tiež žiadne známky karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Avšak značné skúsenosti s hydrochlórtiazidom u ľudí neukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšením neoplaziem.

Možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na plod, pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

stearát horečnatý (E470b)
hydroxid draselný
meglumín
povidón
sodná soľ karboxymetylškrobu A
mikrokryštalická celulóza
manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Alu/Alu blistre:
3 roky.

Alu/PVC/PVDC blistre:
1 rok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Alu/Alu blistre:
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Alu/PVC/PVDC blistre:
Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu blister a Alu/PVC/PVDC blister.

Tablety 40 mg/12,5 mg:
Blister: 14, 28, 30, 56, 84 a 98 tabliet

Tablety 80 mg/12,5 mg a 80 mg/25 mg:
Blister: 14, 28, 30 a 56 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg:	58/0140/13-S
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg:	58/0141/13-S
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/25 mg:	58/0142/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. apríla 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021