

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

YLPIO 80 mg/2,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 2,5 mg indapamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Žltkavé, okrúhle, bikonvexné tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a s priemerom 9 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

YLPIO je indikované na substitučnú liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorí sú už liečení telmisartanom a indapamidom podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako sú v tejto kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka YLPIA je jedna tableta raz denne.

Má sa podávať pacientom, ktorých krvný tlak je už kontrolovaný osobitne kombináciou liekov obsahujúcich telmisartan a indapamid. Dávka má zodpovedať predchádzajúcej liečbe.

Osobitné populácie

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu je YLPIO kontraindikované (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ale indapamid je úplne účinný iba pri normálnej alebo iba minimálne zníženej funkcii obličiek.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

YLPIO je kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná úprava dávkovania, pretože nemá prekročiť 40 mg telmisartanu jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, ale plazmatický kreatinín sa musí upravovať podľa veku, hmotnosti a pohlavia. Starší pacienti môžu byť liečení YLPIOM, keď sú renálne funkcie normálne alebo sú znížené iba minimálne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť YLPIA u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 5.1 a 5.2, nemožno však odporučiť žiadne dávkovanie.

Spôsob podávania

Tablety sú určené na perorálne podanie a majú sa užívať pred jedlom, počas jedla alebo po jedle a majú sa prehltnúť s malým množstvom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá, sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažná hepatálna insuficiencia a hepatálna encefalopatia (pozri časti 4.2 a 4.4),
- závažné zlyhanie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4),
- hypokaliémia (pozri časť 4.4),
- obštrukčné poruchy žlčových ciest.

YLPIO je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Súbežné použitie telmisartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s *diabetom mellitus* alebo s poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Tehotenstvo

Liečba antagonistami receptora angiotenzínu II nemá začať počas tehotenstva. Pokiaľ nie je pokračovanie v liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Renovaskulárna hypertenzia

Ak sú pacienti s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky liečení liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, existuje zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Funkcia obličiek a diuretiká

Tiazidy a tiazidom príbuzné diuretiká sú úplne účinné iba pri normálnej alebo iba minimálnej poruche funkcie obličiek (plazmatický kreatinín pod úrovňou 25 mg/l, t.j. 220 mikromolov/l u dospelých). U starších pacientov musí byť plazmatický kreatinín upravený podľa veku, hmotnosti a pohlavia. Hypovolémia spôsobená stratou vody a sodíka vyvolaná liečbou diuretikami spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. To môže viesť k zvýšeniu močoviny v krvi a plazmatického kreatinínu. Táto prechodná funkčná obličková nedostatočnosť nemá žiadny vplyv na osoby s normálnou funkciou obličiek, ale môže zhoršiť už existujúcu obličkovú nedostatočnosť.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka a kreatinínu. Nie sú skúsenosti s podávaním telmisartanu/indapamidu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa použitie telmisartanu/indapamidu neodporúča.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, je osobitná opatnosť potrebná u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Pacienti s diabetom liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa pri liečbe telmisartanom/indapamidom môže vyskytnúť hypoglykémia. Preto sa u týchto pacientov má zväziť vhodné sledovanie glukózy v krvi; ak je to indikované, môže byť potrebné upraviť dávku inzulínu alebo antidiabetík.

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/indapamid sa nemá podávať pacientom s cholestázou, s obštrukčnými biliárnymi poruchami alebo závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa vylučuje hlavne žľou. Možno očakávať, že títo pacienti majú znížený hepatálny klírens telmisartanu. Telmisartan/indapamid sa majú používať len s opatnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť hepatálnu encefalopatiu. Ak k tomu dôjde, musí sa podávanie telmisartanu/indapamidu okamžite ukončiť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Existujú dôkazy, že súbežné užívanie inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1). Ak je liečba duálnou inhibíciou považovaná za absolútne nevyhnutnú, malo by k nej dôjsť iba pod dohľadom špecialistu a za predpokladu častého dôkladného monitorovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ďalšie stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisia predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnych artérií), bola liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, ako je telmisartan, spojená s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Rovnováha vody a elektrolytov

Intravaskulárna hypovolémia

Symptomatická hypotenzia, najmä po prvej dávke telmisartanu/indapamidu, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka spôsobenou intenzívnou diuretickou liečbou, obmedzením solí v strave, hnačkou alebo vracaním. Takéto stavy je potrebné upraviť pred podaním telmisartanu/indapamidu. Deplécia objemu a/alebo sodíka sa má upraviť pred podaním telmisartanu/indapamidu.

Plazmatický sodík

Pred začatím liečby sa musí merať plazmatická koncentrácia sodíka. a potom sa má sledovať v pravidelných intervaloch. Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Pokles sodíka v plazme môže byť spočiatku asymptomatický. Preto je nevyhnutné pravidelné sledovanie a má sa častejšie vykonávať u starších pacientov a pacientov s cirhózou.

Plazmatický draslík

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. U starších ľudí, u pacientov s renálnou insuficienciou, u pacientov s diabetom, u pacientov súbežne liečených inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s interkurentnými príhodami môže byť hyperkaliémia smrteľná.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, je potrebné vyhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Hlavné rizikové faktory hyperkaliémie, ktoré je potrebné vziať do úvahy, sú:

- *Diabetes mellitus*, porucha funkcie obličiek, vek (> 70 rokov)
- Kombinácia s jedným alebo viacerými inými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo doplnkami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu, sú náhrady solí obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisti receptora angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky (NSAID vrátane selektívnych inhibítorov COX-2), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurenčné príhody, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršenie funkcie obličiek, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné choroby), celulárna lýza (napr. akútna ischemia končatín, rabdomyolýza, predĺžená trauma).

U rizikových pacientov sa odporúča dôkladné sledovanie sérového draslíka.

Hypokaliémia

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavným rizikom podávania tiazidov a tiazidom príbuzných diuretik. Je potrebné zabrániť riziku nástupu hypokaliémie (<3,4 mmol/l), najmä u starších, podvyživených pacientov a pacientov užívajúcich veľa iných liekov súbežne, u pacientov s cirhózou s edémom a ascitom, u pacientov s ochorením koronárnych artérií a srdcovým zlyhávaním, pretože existuje riziko arytmií. V týchto prípadoch zvyšuje hypokaliémia srdcovú toxicitu liekov so srdcovými glykozidmi a riziko arytmií.

Rizikové sú aj osoby s dlhým intervalom QT, či už vrodeným alebo iatrogénnym. Hypokaliémia, rovnako ako bradykardia, je potom predisponujúcim faktorom vzniku závažných arytmií, najmä potenciálne fatálnych „torsades de pointes“.

Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch je potrebné častejšie sledovanie draslíka v plazme. Prvé meranie plazmatického draslíka sa má vykonať počas prvého týždňa od začiatku liečby. Zistenie hypokaliémie vyžaduje korekciu.

Plazmatický vápnik

Tiazidy a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatického vápnika. Frankovu hyperkalcémiu môže spôsobovať predtým nerozpoznaná hyperparatyreóza. V tomto prípade sa má liečba prerušiť pred vyšetrením funkcie príštítnych teliesok.

Krvná glukóza

Pravidelné sledovanie hladiny glukózy v krvi je dôležité u pacientov s diabetom, najmä v prípade hypokaliémie.

Plazmatická kyselina močová

U pacientov s hyperurikémiou môže byť zvýšená tendencia k záchvatom dny.

Fotosenzitivita

Pri tiazidoch a tiazidom príbuzných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií. Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak je opätovné podanie telmisartanu/indapamidu považované za potrebné, odporúča sa chrániť exponované miesta pred slnkom alebo umelým ultrafialovým žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy alebo sulfónamidové liečivá môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, ktorá vedie k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie užívania lieku. Ak vnútroočný tlak zostane neliečený, bude možno potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory vzniku akútneho glaukómu s uzavretým uhlom patrí anamnéza alergie na sulfónamidy alebo penicilíny.

Etnické rozdiely

Ako bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, telmisartan a ďalšie antagonisty receptora angiotenzínu II sú menej účinné v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Iné

Rovnako ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Dopingové testy

Indapamid môže vyvolať pozitívnu reakciu v dopingových testoch.

YLPIO obsahuje sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Digoxín

Keď sa telmisartan podával spolu s digoxínom, bolo pozorované zvýšenie mediánu maximálnej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a minimálnej („through“) koncentrácie (20 %). Pri začatí, úprave a ukončení liečby telmisartanom/indapamidom sa majú sledovať koncentrácie digoxínu, aby sa udržali v terapeutickom rozpätí.

Tak ako iné lieky, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, aj telmisartan môže vyvolať hyperkaliémiu (pozri časť 4.4). Riziko sa môže zvýšiť v prípade kombinácie liečby s inými liekmi, ktoré môžu tiež vyvolať hyperkaliémiu (náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká, inhibitory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky (NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.

Výskyt hyperkaliémie závisí od súvisiacich rizikových faktorov. Riziko sa zvyšuje v prípade vyššie uvedených kombinácií liečby. Riziko je obzvlášť vysoké v kombinácii s draslík šetriacimi diuretikami a v kombinácii s náhradami soli obsahujúcimi draslík. Kombinácia napríklad s inhibítormi ACE alebo NSAID predstavuje menšie riziko za predpokladu prísneho dodržiavania bezpečnostných opatrení.

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

Draslík šetriace diuretiká alebo doplnky draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako je telmisartan, zmiernujú stratu draslíka vyvolanú diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirinolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie indikované z dôvodu preukázanej hypokaliémie, majú sa používať s opatnosťou a pri častom sledovaní sérového draslíka.

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a s antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane telmisartanu bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Ak je použitie kombinácie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie koncentrácií lítia v sére.

Pri súbežnom podávaní lítia s indapamidom bolo hlásené zvýšenie plazmatického lítia s prejavmi predávkovania, ako pri diéte bez obsahu solí (znížené vylučovanie lítia močom). Ak je však použitie diuretik nevyhnutné, je potrebné starostlivé sledovanie plazmatického lítia a úprava dávky.

Kombinácie vyžadujúce opatrenia pri používaní

Nesteroidové protizápalové lieky, NSAID

(t. j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liečiv, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné.

Kombinácia NSAID (systémové podanie) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 alebo vysokých dávok kyseliny salicylovej (viac ako 3 g/deň) a indapamidu môže mať za následok možné zníženie antihypertenzného účinku indapamidu. U dehydratovaných pacientov existuje riziko akútneho zlyhania obličiek (znížená glomerulárna filtrácia). Na začiatku liečby je nevyhnutná hydratácia pacienta a sledovanie funkcie obličiek.

Preto sa má kombinácia telmisartan/indapamid podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

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

Diuretiká (tiazidové alebo kľúčkové diuretiká)

Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretik, ako je furosemid (kľúčkové diuretikum) a hydrochlórtiazid (tiazidové diuretikum), môže mať na začiatku liečby telmisartanom za následok objemovú depléciu a riziko hypotenzie.

Lieky indukujúce „torsades de pointes“

- antiarytmiká triedy Ia (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- niektoré antipsychotiká:
 - fenotiazíny (chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín),
 - benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrofenóny (droperidol, haloperidol),
- ďalšie: bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín (i.v.), halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamín (i.v.).

Zvyšujú riziko ventrikulárnych arytmií, najmä *torsades de pointes* (hypokaliémia je rizikový faktor). Pred zavedením tejto kombinácie s telmisartanom/indapamidom je potrebné sledovať hypokaliémiu a vykonať prípadné korekcie. Je potrebné klinické sledovanie plazmatických elektrolytov a EKG.

Odporúča sa používať liečivá, ktoré nemajú riziko vzniku *torsades de pointes* za prítomnosti hypokaliémie.

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Existuje riziko náhleho hypotenzie a/alebo akútneho zlyhania obličiek, keď sa liečba inhibítormi ACE začína v prítomnosti už existujúcej deplécie sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie).

Pri hypertenzii, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu sodíka, je potrebné:

- buď vysadiť diuretikum 3 dni pred začatím liečby inhibítormi ACE a v prípade potreby znovu nasadiť hypokaliemické diuretikum,
- alebo podať nízke počiatkové dávky inhibítora ACE a dávku postupne zvyšovať.

Pri kongestívnom zlyhávaní srdca sa odporúča začať s veľmi nízkou dávkou inhibítora ACE, pokiaľ je to možné po znížení dávky súbežne podávaného hypokaliemického diuretika.

Vo všetkých prípadoch je počas prvých týždňov liečby inhibítormi ACE nevyhnutné sledovať funkciu obličiek (plazmatický kreatinín).

Ďalšie liečivá spôsobujúce hypokaliémiu: amfotericín B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva

Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok).

Monitorovanie plazmatického draslíka a v prípade potreby jeho korekcia. Je potrebné na to myslieť v prípade súbežnej liečby srdcovými glykozidmi. Odporúča sa používať nestimulačné laxatíva.

Baklofén

Pozorovaný bol zvýšený antihypertenzný účinok.

Na začiatku liečby sa odporúča hydratácia pacienta a sledovanie funkcie obličiek.

Srdcové glykozidy

Existuje riziko hypokaliémie predisponujúcej k toxickým účinkom srdcových glykozidov.

Odporúča sa sledovanie plazmatického draslíka a EKG a v prípade potreby je potrebné liečbu upraviť.

Alopurinol

Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť hypersenzitívne reakcie na alopurinol.

Kombinácie, ktoré sa majú zobrať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Účinok telmisartanu na zníženie krvného tlaku sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní iných antihypertenzív.

Údaje z klinických štúdií preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným používaním inhibítora ACE, blokátora receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Na základe farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledujúce liečivá môžu potencovať hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín. Okrem toho môže byť ortostatická hypotenzia zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén)

Aj keď sú racionálne kombinácie užitočné u niektorých pacientov, stále sa môže vyskytnúť hypokaliémia (najmä u pacientov so zlyhávaním obličiek alebo diabetom) alebo hyperkaliémia. Je potrebné monitorovať plazmatický draslík a EKG a v prípade potreby prehodnotiť liečbu.

Metformín

Zvýšené riziko metformínom indukovanej laktátovej acidózy v dôsledku možnosti funkčného zlyhania obličiek spojeného s diuretikami, najmä s kľúčkovými diuretikami. Metformín sa nemá používať, ak plazmatický kreatinín presahuje 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

Jódované kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä ak sa používajú vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním zlúčenín jódu je potrebná rehydratácia.

Antidepresíva podobné imipramínu, neuroleptiká

Môže sa vyvolať antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Vápnik (soli)

Existuje riziko hyperkalcémie vyplývajúce zo zníženej eliminácie vápnika močom.

Cyklosporín, takrolimus

Pozorovalo sa riziko zvýšenia plazmatického kreatinínu bez akejkoľvek zmeny v koncentráciách cirkulujúceho cyklosporínu, a to aj pri absencii deplécie vody/sodíka.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie)

Znížený antihypertenzný účinok (retencia vody/sodíka v dôsledku kortikosteroidov).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie YLPIA sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Používanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie 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 použití telmisartanu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítormi ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pre antagonisty receptora angiotenzínu II, pre túto skupinu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie v liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia antagonistom receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra indukuje u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3). Ak došlo k expozícii antagonistom receptora angiotenzínu II od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky. Dojčatá, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II, musia byť starostlivo sledované kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Všeobecne sa diuretiká nemajú podávať tehotným ženám a nikdy sa nemajú používať na liečbu fyziologických edémov počas gravidity. Diuretiká môžu spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu s rizikom poruchy rastu plodu.

O použití indapamidu u tehotných žien je k dispozícii málo údajov alebo nie sú k dispozícii žiadne údaje (menej ako 300 ukončených gravidít). Dlhodobá expozícia tiazidom počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť objem plazmy matky a tiež utero-placentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je lepšie vyhnúť sa použitiu indapamidu počas tehotenstva.

Dojčenie

Liečba YLPIOM sa počas dojčenia neodporúča.

Ak je liečba nevyhnutná a neexistuje alternatívna liečba s lepším bezpečnostným profilom, dojčenie sa má prerušiť.

Pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití telmisartanu počas dojčenia, telmisartan sa neodporúča a je vhodnejšia alternatívna liečba s lepším stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/jeho metabolitov do materského mlieka. Indapamid je podobný tiazidovým diuretikám, ktoré pri dojčení spôsobujú zníženie alebo dokonca potlačenie laktácie. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na liečivá odvodené od sulfónamidov a hypokaliémia.

Nie je možné vylúčiť riziko pre novorodencov/dojčatá. Indapamid sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky telmisartanu a indapamidu na mužskú a ženskú plodnosť.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok indapamidu na plodnosť u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3). Neočakávajú sa žiadne účinky na plodnosť človeka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že pri antihypertenznej liečbe, napr. telmisartanom, sa občas môžu vyskytnúť závraty alebo ospalosť.

Indapamid neovplyvňuje bdelosť, ale v jednotlivých prípadoch sa môžu vyskytnúť rôzne reakcie v súvislosti so znížením krvného tlaku, najmä na začiatku liečby alebo po pridaní iného antihypertenzného liečiva. V dôsledku toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Telmisartan

Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi závažné nežiaduce reakcie na liek patrí anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré sa môžu vyskytnúť zriedkavo ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a akútne zlyhanie obličiek.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane bol zvyčajne porovnateľný s placebom (41,4 % oproti 43,9 %) v kontrolovaných štúdiách u pacientov liečených na hypertenziu. Výskyt nežiaducich reakcií nesúvisel s dávkou a nevykazoval žiadnu koreláciu s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov. Bezpečnostný profil telmisartanu u pacientov liečených na zníženie kardiovaskulárnej morbidity bol zhodný s bezpečnostným profilom získaným u pacientov s hypertenziou.

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie boli zozbierané z kontrolovaných klinických skúšaní s pacientmi liečenými na hypertenziu a z hlásení po uvedení lieku na trh. Zoznam taktiež berie do úvahy závažné

nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby hlásené v troch dlhodobých klinických skúšaní zahŕňajúcich 21 642 pacientov liečených telmisartanom s cieľom znížiť kardiovaskulárnu morbiditu až na šesť rokov.

Súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie boli zoradené podľa frekvencie 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy

Menej časté: infekcia močových ciest vrátane cystitídy, infekcia horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy

Zriedkavé: sepsa vrátane fatálnych následkov¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia

Zriedkavé: eozinofília, trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: anafylaktická reakcia, hypersenzitivita

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: hyperkaliémia

Zriedkavé: hypoglykémia (u pacientov s diabetom)

Psychické poruchy

Menej časté: nespavosť, depresia

Zriedkavé: úzkosť

Poruchy nervového systému

Menej časté: synkopa

Zriedkavé: somnolencia

Poruchy oka

Zriedkavé: poruchy videnia

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bradykardia

Zriedkavé: tachykardia

Poruchy ciev

Menej časté: hypotenzia², ortostatická hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: dyspnoe, kašeľ

Veľmi zriedkavé: intersticiálna choroba pľúc³

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, plynatosť, vracanie

Zriedkavé: sucho v ústach, žalúdočné ťažkosti, dysgeúzia

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormálna funkcia pečene/porucha pečene⁴

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: svrbenie, hyperhidróza, vyrážka

Zriedkavé: angioedém (tiež s fatálnymi následkami), ekzém, erytém, žihľavka, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: bolesť chrbta (napr. ischias), svalové spazmy, myalgia

Zriedkavé: artralgia, bolesť končatín, bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: bolesť na hrudníku, asténia (slabosť)

Zriedkavé: príznaky podobné chrípke

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: zvýšenie kreatinínu v krvi

Zriedkavé: pokles hemoglobínu, zvýšenie kyseliny močovej v krvi, zvýšenie pečeňových enzýmov, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi

^{1,2,3,4}: ďalšie popisy nájdete v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Sepsa

V štúdií PROFESS sa pozoroval zvýšený výskyt sepsy pri telmisartane v porovnaní s placebom. Prípady môžu byť náhodným nálezom alebo môžu súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri tiež časť 5.1).

Hypotenzia

Táto nežiaduca reakcia bola hlásená ako častá u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom, ktorí boli liečení telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity nad rámec štandardnej starostlivosti.

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene zo skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytla u japonských pacientov. Japonskí pacienti majú väčšiu pravdepodobnosť výskytu týchto nežiaducich reakcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Zo skúseností po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc v časovej súvislosti s použitím telmisartanu. Kauzálny vzťah však nebol preukázaný.

Indapamid

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú hypersenzitívne reakcie, hlavne dermatologické, u osôb s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

Počas klinických skúšaní bola hypokaliémia (draslík v plazme <3,4 mmol/l) pozorovaná u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov po 4 až 6 týždňoch liečby. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles koncentrácie draslíka 0,41 mmol/l.

Väčšina nežiaducich reakcií týkajúcich sa klinických alebo laboratórnych parametrov závisí od dávky.

Súhrn nežiaducich reakcií

Počas liečby indapamidom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky zoradené podľa nasledujúcej frekvencie:

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 ($\geq 1/100\ 000$ až $< 1/10\ 000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, trombocytopénia

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavé: hyperkalcémia

Neznáme: deplécia draslíka s hypokaliémiou, obzvlášť závažná u určitých vysokorizikových populácií (pozri časť 4.4), hyponatriémia

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: vertigo, únava, bolesti hlavy, parestézie

Neznáme: synkopa

Poruchy oka

Neznáme: krátkozrakosť, rozmazané videnie, zhoršenie zraku, choroidálna efúzia

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé: arytmia

Neznáme: *torsade de pointes* (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: hypotenzia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: vracanie

Zriedkavé: nevoľnosť, zápcha, sucho v ústach

Veľmi zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: porucha funkcie pečene

Neznáme: možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4), hepatitída

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: alergické a astmatické reakcie, reakcie z precitlivenosti (hlavne dermatologické, u osôb s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie), makulopapulárne vyrážky

Menej časté: purpura

Veľmi zriedkavé: angioedém, žihľavka, toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm

Neznáme: možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného *lupus erythematosus*, fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: zlyhanie obličiek

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: predĺženie QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5), zvýšenie glukózy v krvi, zvýšenie kyseliny močovej v plazme, zvýšené koncentrácie pečeňových enzýmov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku 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

O predávkovaní telmisartanom u ľudí sú k dispozícii iba obmedzené informácie.

Príznaky

Najvýraznejším prejavom predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia; tiež bola hlásená bradykardia, závraty, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Zistilo sa, že indapamid nie je toxický až do dávky 40 g. Prejavy akútnej otravy sa prejavujú predovšetkým vo forme porúch vody/elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia). V klinickom obraze existuje možnosť nevoľnosti, vracania, hypotenzie, kŕčov, vertiga, ospalosti, zmätenosti, polyúrie alebo oligúrie, pravdepodobne až do anúrie (v dôsledku hypovolémie).

Liečba

Telmisartan sa neodstráni hemodialýzou. Pacienta treba starostlivo sledovať a liečba má byť symptomatická a podporná.

Liečba predávkovania závisí od času, ktorý ubehol od užitia a závažnosti príznakov. Medzi navrhované opatrenia patrí vyvolanie vracania a/alebo gastrická laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť užitočné aktívne uhlie. Je potrebné často monitorovať sérové elektrolyty a kreatinín a v prípade potreby ich upraviť. Ak dôjde k hypotenzii, pacient má byť polohovaný na chrbte a rýchlo mu treba podať elektrolyty a tekutiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu a diuretiká

ATC kód: C09DA07

Telmisartan

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT₁). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z väzbového miesta na subtype 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 ich účinok možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého koncentrácie sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické koncentrácie 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.

U ľudí dávka 80 mg telmisartanu takmer úplne inhibuje zvýšenie krvného tlaku vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachováva v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie telmisartanom

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejavuje v priebehu 3 hodín. Maximálna redukcia krvného tlaku sa zvyčajne dosahuje 4 až 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 pomery minima a maxima trvale nad 80 % pozorované po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách. Existuje pozorovateľný trend závislosti dávky od času do návratu základného systolického tlaku krvi (SBP). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku (DBP) nekonzistentné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje systolický aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia tepovej frekvencie. Prispenie diuretického a nátriuretického účinku lieku k hypotenznej aktivite je ešte potrebné skúmať. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou liečiv iných tried antihypertenzív (čo sa dokázalo v klinických skúšaní porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlórtiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu „rebound“ hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol významne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí dostávali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaní priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Účinok telmisartanu na kardiovaskulárnu prevenciu

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, cievnou mozgovou príhodou, tranzitórnym ischemickým atakom (TIA), periférnym ochorením artérií 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 liečebných skupín: 80 mg telmisartanu (n = 8 542), 10 mg ramiprilu (n = 8 576) alebo kombinácia 80 mg telmisartanu plus 10 mg ramiprilu (n = 8 502), a boli následne sledovaní v priemere 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho zloženého cieľového ukazovateľa: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievná mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhávania srdca. Výskyt primárneho cieľového ukazovateľa bol porovnateľný v skupine s telmisartanom (16,7 %) a ramiprilom (16,5 %). Pomer rizika pre telmisartan v porovnaní s ramiprilom bola 1,01 (97,5 % IS 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) = 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.

Pre telmisartan sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom cieľovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievná mozgová príhoda [0,99 (97,5 % IS 0,90 - 1,08), p (non-inferiorita) = 0,0004], čo je primárny cieľový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala podobné inklúzne kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti, ktorí netolerovali inhibítory ACE do skupiny užívajúcej 80 mg telmisartanu (n=2 954) alebo placebo (n=2 972), oba režimy sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky významný rozdiel vo výskyte primárneho zloženého cieľového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievná mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku

kongestívneho zlyhávania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % IS 0,81 – 1,05, $p = 0,22$)]. V predšpecifikovanom sekundárnom zloženom cieľovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna cievna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % IS 0,76 – 1,00, $p = 0,048$)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (pomer rizika 1,03, 95 % IS 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 cievnu 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 rozsiahlo 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 *diabetom 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 *diabetom 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 aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s *diabetom mellitus* 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine s aliskirénom bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/indapamidu u detí a dospelých vo veku do 18 rokov neboli stanovené.

Účinky dvoch dávok telmisartanu na zníženie krvného tlaku sa hodnotili u 76 pacientov s hypertenziou a veľkou nadváhou vo veku od 6 do <18 rokov (telesná hmotnosť ≥ 20 kg a ≤ 120 kg, priemerne 74,6 kg), po užití telmisartanu 1 mg/kg ($n = 29$ liečených) alebo 2 mg/kg ($n = 31$ liečených) počas štvortýždňového obdobia liečby. Pri inklúzii do skúšania sa prítomnosť sekundárnej hypertenzie neskúmala. U niektorých skúmaných pacientov boli použité dávky vyššie ako dávky odporúčané pri liečbe hypertenzie v dospelých populácii a dosiahli dennú dávku porovnateľnú s 160 mg, ktorá bola testovaná u dospelých. Po úprave podľa účinkov vo vekovej skupine boli priemerné zmeny

systolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote (primárny ukazovateľ) -14,5 (1,7) mm Hg v skupine s telmisartanom 2 mg/kg, - 9,7 (1,7) mm Hg v skupine s telmisartanom 1 mg/kg a - 6,0 (2,4) v skupine s placebom. Upravené zmeny diastolického krvného tlaku oproti východiskovej hodnote boli -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg a -3,5 (2,1) mm Hg. Zmena bola závislá od dávky. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie u pacientov vo veku od 6 do <18 rokov sa javili všeobecne podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých. Bezpečnosť dlhodobej liečby telmisartanom u detí a dospievajúcich sa nehodnotila.

Zvýšenie eozinofilov, ktoré bolo hlásené v tejto populácii pacientov nebolo zaznamenané u dospelých. Jeho klinický význam a relevantnosť nie sú známe.

Tieto klinické údaje neumožňujú formulovať závery o účinnosti a bezpečnosti telmisartanu v pediatrickej populácii pacientov s hypertenziou.

Indapamid

Mechanizmus účinku

Indapamid je derivát sulfónamidu s indolovým kruhom, ktorý je farmakologicky príbuzný s tiazidovými diuretikami, a ktorý inhibuje reabsorpciu sodíka. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje vylučovanie moču a má antihypertenzný účinok.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzný účinok indapamidu sa vyskytuje pri dávkach, pri ktorých je diuretický účinok miernej intenzity. Pretrvávanie antihypertenzných účinkov sa pozorovalo aj u pacientov s poruchou funkcie obličiek s hypertenziou.

Rovnako ako pri iných diuretikách, vaskulárny mechanizmus účinku indapamidu zahŕňa:

- zníženie kontraktility hladkého svalstva ciev v dôsledku modifikácie transmembránových výmen iónov (najmä vápnika);
- vazodilatácia v dôsledku stimulácie syntézy prostaglandínu PGE₂ a vazodilatačného a antiagregačného prostacyklínu PGI₂.

Znižuje hypertrofiu ľavej komory.

Tiazidy a príbuzné diuretiká dosahujú maximum terapeutického účinku po určitej dávke, zatiaľ čo nepriaznivé účinky sa stále zvyšujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať.

U pacientov s hypertenziou sa tiež krátkodobo, strednodobo a dlhodobo preukázalo, že indapamid:

- nezasahuje do metabolizmu lipidov (triacylglyceroly, LDL cholesterol a HDL cholesterol);
- nezasahuje do metabolizmu sacharidov, a to ani u pacientov s diabetom s hypertenziou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Absorpcia telmisartanu je rýchla, aj keď absorbované množstvo sa líši. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je asi 50 %. Ak sa telmisartan užíva s jedlom, zmenšenie plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC_{0-∞}) telmisartanu sa pohybuje od približne 6 % (dávka 40 mg) do približne 19 % (dávka 160 mg). Do 3 hodín po podaní sú plazmatické koncentrácie podobné, či už sa telmisartan užíva nalačno alebo s jedlom.

Biologická dostupnosť indapamidu je vysoká (93 %). Po perorálnom podaní 2,5 mg indapamidu je čas potrebný na dosiahnutie maximálnych koncentrácií v sére (t_{max}) 1 - 2 hodiny.

Distribúcia

Telmisartan sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny (> 99,5 %), hlavne na albumín a alfa₁-kyslý glykoproteín. Priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{dss}) je približne 500 l.

Väzba indapamidu na plazmatické bielkoviny je viac ako 75 %.

V porovnaní s podaním jednorazovej dávky, opakované podávanie indapamidu zvyšuje plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave. Rovnovážna plazmatická koncentrácia zostáva stabilná a nedochádza k akumulácii.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid pôvodnej zlúčeniny. Pre konjugát nebola preukázaná žiadna farmakologická aktivita.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálnej premeny s terminálnym eliminačným polčasom > 20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa s dávkou nelineárne zvyšujú. Nie sú dôkazy o klinicky významnej akumulácii telmisartanu užívaného v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov, bez relevantného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou, hlavne ako nezmenené liečivo. Kumulatívne vylučovanie močom je < 1 % dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (asi 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (asi 1 500 ml/min). 60 - 80 % podanej dávky indapamidu sa vylučuje obličkami. Indapamid sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov, 5 % liečiva sa vylučuje v nezmenenej forme. Plazmatický eliminačný polčas indapamidu je 14 – 24 hodín (priemerne 18 hodín).

Linearita/nelinearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC spôsobilo zníženie terapeutickú účinnosti telmisartanu. Vzťah medzi dávkou a plazmatickými koncentraciami nie je lineárny. C_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach telmisartanu nad 40 mg nelineárne zvyšujú.

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Farmakokinetika dvoch dávok telmisartanu sa hodnotila ako sekundárny ukazovateľ u pacientov s hypertenziou (n = 57) vo veku 6 až < 18 rokov po užití telmisartanu 1 mg/kg alebo 2 mg/kg počas štvortýždňovej liečby. Farmakokinetické ukazovatele zahŕňali stanovenie rovnovážneho stavu telmisartanu u detí a dospievajúcich a skúmanie rozdielov súvisiacich s vekom. Aj keď bola štúdia príliš malá na významné vyhodnotenie farmakokinetiky detí do 12 rokov, výsledky sú vo všeobecnosti v súlade so zisteniami u dospelých a potvrdzujú nelinearitu telmisartanu, najmä pre C_{max} .

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu, pričom u žien v porovnaní s mužmi bola C_{max} približne 3-násobne vyššia a AUC 2-násobne vyššia.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu sa medzi staršími a mladšími pacientmi ako 65 rokov nelíši.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zdvojnásobenie plazmatických koncentrácií telmisartanu. U pacientov s renálnou insuficienciou podstupujúcich dialýzu sa však pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa významne viaže na plazmatické bielkoviny u pacientov s renálnou insuficienciou a nemožno ho odstrániť dialýzou. Eliminačný polčas sa nezmenil u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Farmakokinetické parametre indapamidu sa u pacientov so zlyhávaním obličiek nezmenili.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene preukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti telmisartanu až na takmer 100 %. Eliminačný polčas sa nezmenil u pacientov s poruchou funkcie pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bezpečnosti spôsobili dávky telmisartanu porovnateľné s expozíciou pri klinickom terapeutickom rozpätí zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v hemodynamike obličiek (zvýšenie dusíka močoviny v krvi a kreatinínu), ako aj zvýšenie draslíka v sére u normotenzných zvierat. U psov bola pozorovaná dilatácia tubulov obličiek a atrofia. U potkanov a psov bolo tiež zaznamenané poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, ulcerácie alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín aj s antagonistami receptora angiotenzínu II, sa zabránilo perorálnym podávaním soľného roztoku. U oboch druhov bola pozorovaná zvýšená aktivita renínu v plazme a hypertrofia/hyperplázia obličkových juxtaglomerulárnych buniek. Predpokladá sa, že tieto zmeny, ktoré sú aj skupinovým účinkom inhibitorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, nemajú klinický význam. Neboli pozorované žiadne dôkazy o teratogénnom účinku, avšak pri toxických koncentráciách telmisartanu bol pozorovaný vplyv na postnatálny vývin mláďat, ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

V *in vitro* štúdiách sa nezistili dôkazy mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity a ani dôkazy o karcinogenite u potkanov a myší.

Vysoké dávky indapamidu podávané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40 až 8 000-krát vyššie ako terapeutická dávka) preukázali zvýšenie diuretických vlastností indapamidu. Hlavné príznaky intoxikácie v štúdiách akútnej toxicity s intravenózne alebo intraperitoneálne podaným indapamidom súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t. j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Testovanie mutagenity a karcinogenity indapamidu vykázalo negatívne nálezy.

Štúdie reprodukčnej toxicity indapamidu nepreukázali embryotoxicitu a teratogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
hydroxid sodný
povidón 25
stearát horečnatý (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/ALU/PVC/ALU blister, papierová škatuľka.
Veľkosť balenia: 30 alebo 100 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

YLPIO sa má uchovávať v uzatvorenom blistri. Tablety sa majú vybrať z blistra krátko pred užitím.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0034/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. februára 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022