

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 40 mg/12,5 mg tablety
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg tablety
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 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.

Pomocná látka so známym účinkom: monohdrát laktózy a sorbitol (E420).

Každá tableta obsahuje 57 mg monohdrátu laktózy a 147,04 mg sorbitolu (E420).
Každá tableta obsahuje 114 mg monohdrátu laktózy a 294,08 mg sorbitolu (E420).
Každá tableta obsahuje 114 mg monohdrátu laktózy a 294,08 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

40 mg/12,5 mg tablety: biele až takmer biele alebo bledo ružové na jednej strane a ružovo mramorované na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 15 mm x 7 mm.
80 mg/12,5 mg tablety: biele až takmer biele alebo bledo ružové na jednej strane a ružovo mramorované na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 18 mm x 9 mm.
80 mg/25 mg tablety: biele až bledo žlté na jednej strane a žlto mramorované na opačnej strane dvojvrstvovej bikonvexnej oválnej tablety, rozmery tablety 18 mm x 9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka fixná kombinácia dávok (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu a 80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) je určená dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka fixná kombinácia dávok (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) je určená dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom

Krka 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) alebo dospelým, ktorí boli predtým stabilizovaní telmisartanom a hydrochlórtiazidom podávanými samostatne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom. Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každého z dvoch liečiv. Ak je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu.

- Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 40 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný telmisartanom 40 mg.
- Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný telmisartanom 80 mg.
- Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/25 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Krka 80 mg/12,5 mg alebo pacientom, ktorí boli predtým stabilizovaní telmisartanom a hydrochlórtiazidom podávanými samostatne.

Porucha funkcie obličiek

Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť dávkovanie Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka 40 mg/12,5 mg raz denne. Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka nie je určený pacientom so závažnou 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/Hydrochlorotiazidu Krka u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa zapíť tekutinou, užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivenosť na iné liečivá odvodené od sulfónamidov (pretože hydrochlórtiazid je liečivo odvodené od sulfónamidu).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

- Refraktérna hypokaliémia, hyperkalcémia.

Súbežné užívanie Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka s liekmi obsahujúcimi aliskirén 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

Gravidita

Antagonisty receptorov angiotenzínu II sa nesmú začať podávať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby antagonistami receptorov angiotenzínu II nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa nesmie podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou pečevnou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečevným 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/Hydrochlorotiazidom Krka.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Krka sú u pacientov s miernou až stredne závažnou 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, diétného obmedzenia soli, hnačky alebo vracania, najmä po prvej dávke môže vzniknúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa majú upraviť pred podávaním Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia 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 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.

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

Ostatné 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 základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi ovplyvňujúcimi tento systém spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Použitie Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka sa preto neodporúča.

Stenóza aortálnej a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v Telmisartane/Hydrochlorotiazide Krka sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo prejaviť dna.

Nerovnováha elektrolytov

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

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

- Hypokaliémia

Hoci sa pri užívaní tiazidových diuretík môže vyvinúť hypokaliémia, súbežná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikom 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

Naopak, následkom antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia.

Hoci pri Telmisartane/Hydrochlorotiazide Krka sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňajú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhávanie srdca a diabetes mellitus. Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne s Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Krka (pozri časť 4.5).

- Hyponatriémia a hypochloremická alkalóza

Nie sú dôkazy, že Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanej diuretikom. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalcémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a spôsobiť prechodné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Značná hyperkalcémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyroidizmu. Pred vykonaním testov funkcie prištítnych teliesok sa má liečba tiazidmi prerušiť.

- Hypomagneziémia

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

Monohydrát laktózy, sorbitol a sodík

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 40 mg/12,5 mg obsahuje 147,04 mg sorbitolu v každej tablete, čo zodpovedá 5 mg/kg/deň, ak je telesná hmotnosť 29,8 kg. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných súbežne podávaných liekov na perorálne použitie.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg a Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/25 mg obsahujú 294,08 mg sorbitolu v každej tablete, čo zodpovedá 5 mg/kg/deň, ak je telesná hmotnosť 58,8 kg. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných súbežne podávaných liekov na perorálne použitie. Pacienti s hmotnosťou 58,8 kg alebo menej s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek.

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

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptorov angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u černošských pacientov ako u iných rás, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov v černošskej populácii s hypertenziou.

Iné

Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerný pokles tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s touto 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 spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

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 (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 rakoviny kože. 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).

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/Hydrochlorotiazid Krka sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

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. Boli hlásené aj zriedkavé prípady s antagonistami receptorov angiotenzínu II (vrátane Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka). Súbežné podávanie lítia a Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

Liečivá spojené s úbytkom draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, laxatíva, kortikosteroidy, ACTH, amfotericín, karbenoxolón, sodná soľ benzylpenicilínu, kyselina salicylová a jej deriváty)

Ak sú tieto liečivá predpísané spolu s kombináciou hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto liečivá môžu zosilniť 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 solí 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 inhibujúcich systém renín-angiotenzín môže viesť súbežné použitie vyššie uvedených liekov k zvýšeniu sérového draslíka, a preto sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Liečivá ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Ak sa Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami sérového draslíka (náprstníkové glykozidy, antiarytmiká) a liečivami vyvolávajúcimi *torsade de pointes* (čo zahŕňa niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, pričom hypokaliémia je predispozičný faktor pre *torsade de pointes*.

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

Náprstníkové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje nástup digitálistom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, boli pozorované zvýšenia mediánu maximálnej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri začatí, úprave a ukončovaní liečby telmisartanom monitorujte hladiny digoxínu, aby hladiny ostali v terapeutickom rozmedzí.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zosilniť 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 aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne liečivá a inzulín)

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

Metformín

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

Cholestyramín a cholestipové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)

NSAID (t. j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID) môžu oslabiť diuretické, nátriuretické a antihypertenzné účinky tiazidových diuretik a antihypertenzné účinky antagonistov receptorov angiotenzínu II.

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptorov angiotenzínu II a liečiv, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto sa táto kombinácia má podávať veľmi opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a treba zvážiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a pravidelne počas nej.

V jednej štúdií viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom potencovaný.

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

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínyprazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

Tiazidové diuretiká môžu zvýšiť hladinu sérového vápnika následkom zníženia jeho exkrécie. Ak sa musia predpísať doplnky vápnika alebo lieky šetriace vápnik (napr. liečba vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zosilnený.

Anticholinergné liečivá (napr. atropín, biperidén) môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu spomalením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

Cytotoxické liečivá (napr. cyklofosamid, metotrexát)

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

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

Okrem toho môže byť ortostatická hypotenzia zvýraznená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Užívanie antagonistov receptorov angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie antagonistov receptorov 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/Hydrochlorotiazidu Krka u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

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

Expozícia liečbe antagonistami receptorov angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znižená 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 receptorov angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptorov angiotenzínu II majú byť starostlivo sledovaní pre hypotenziu (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. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť účinky na plod a novorodenca ako sú ikterus, porucha rovnováhy elektrolytov a trombocytopénia.

Hydrochlórtiazid sa nemá užívať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženia objemu plazmy a hypoperfúzií 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/Hydrochlorotiazidu Krka počas dojčenia, Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca a predčasne narodeného dieťaťa.

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka.

Užívanie Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka sa počas dojčenia neodporúča.

Ak sa Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka sa môže občas 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 $< 1/1\ 000$).

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri Telmisartane/Hydrochlorotiazide Krka bol porovnateľný s nežiaducimi reakciami hlásenými pri telmisartane samotnom v randomizovaných kontrolovaných skúšaní zahŕňajúcich 1 471 pacientov, ktorí užívali telmisartan s hydrochlórtiazidom (835) alebo telmisartan samotný (636). Nebola potvrdená závislosť nežiaducich reakcií od dávky a nebola preukázaná korelácia s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Celkový výskyt a charakter nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane/hydrochlórtiazide 80 mg/25 mg bol porovnateľný s telmisartanom/hydrochlórtiazidom 80 mg/12,5 mg. Nebola potvrdená závislosť nežiaducich reakcií od dávky a nebola preukázaná korelácia s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých klinických skúšaní a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) pri telmisartane a hydrochlórtiazide ako pri placebe sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytli pri každom liečive podávanom samostatne, ale ktoré sa v klinických skúšaní nepozorovali, sa môžu vyskytnúť aj počas liečby Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Krka.

Nežiaduce reakcie boli 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Infekcie a nákazy

Zriedkavé: bronchitída, faryngitída, sínusitída

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu 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 zraku, 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, plynatosť
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 spazmy, 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 kyselina močová v krvi
Zriedkavé: zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, zvýšené pečenevé enzýmy

¹: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

²: Ďalšie informácie, pozri časť „*Opis vybraných nežiaducich reakcií*“.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie predtým hlásené pri jednotlivých liečivách môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami aj pri Telmisartane/Hydrochlorotiazide Krka, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúšaniach s týmto liekom.

Telmisartan

Nežiaduce reakcie sa u pacientov užívajúcich placebo vyskytli s podobnou frekvenciou ako u pacientov liečených telmisartanom.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach bol pri telmisartane (41,4 %) zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %). Nasledovný zoznam nežiaducich reakcií bol vypracovaný zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s pacientmi vo veku 50 rokov a viac s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Infekcie a nákazy

Menej časté: infekcie horných dýchacích ciest, infekcie močových ciest vrátane cystitíd
Zriedkavé: sepsa vrátane smrteľných následkov³

Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: anémia
Zriedkavé: eozinofília, trombocytopénia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: precitlivenosť, anafylaktické reakcie

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: bradykardia

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: somnolencia

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, lieková vyrážka, 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: znížený hemoglobín

³: Ďalšie informácie, pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid môže spôsobiť alebo exacerbovať hypovolémiu, ktorá by mohla viesť k nerovnováhe elektrolytov (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: anafylaktická reakcia, precitlivenosť

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: diabetes mellitus nedostatočne kontrolovaný

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, 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: zvýšené triglyceridy

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene na základe skúseností po uvedení lieku na trh sa vyskytla u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u japonských pacientov.

Sepsa

V klinickom skúšaní PROFESS sa pri 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 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

Sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou nie je stanovený.

Príznaky

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

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti príznakov. 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, pacienta treba uložiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady solí a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a diuretiká; ATC kód: C09DA07.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka je kombinácia antagonistu receptorov angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každé liečivo samostatne. Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka podávaný raz denne poskytuje účinné a vyrovnané zníženie krvného tlaku v celom terapeutickom dávkovom rozmedzí.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptorov angiotenzínu II subtypu 1 (AT₁). Telmisartan s veľmi vysokou afinitou vytesňuje angiotenzín II z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptoroch. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptory. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane subtypu AT₂ ani k ďalším menej špecifikovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich

možnej 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 mg telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok pretrváva počas 24 hodín a je stále merateľný až do 48 hodín.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík nie je úplne objasnený. Tiazidy účinkujú na mechanizmy reabsorpcie elektrolytov renálnych tubulov, priamo zvyšujú exkréciu sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátu močom a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmto diuretikom, a to pravdepodobne inhibíciou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlórtiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a maximum účinku sa dosahuje okolo 4 hodín, účinok pretrváva 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 v momente maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer minimálnej a maximálnej koncentrácie je trvalo nad 80 % po dávkach 40 mg a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní).

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

V dvojito zaslepenom kontrolovanom klinickom skúšaní (účinnosť hodnotená u n = 687 pacientov), u pacientov neodpovedajúcich na dávku 80 mg/12,5 mg kombinácie, bol preukázaný postupne narastajúci účinok kombinácie dávok 80 mg/25 mg na zníženie tlaku krvi v porovnaní s pokračujúcou liečbou kombináciou dávok 80 mg/12,5 mg o 2,7/1,6 mmHg (STK/DTK) (rozdiel v korigovaných stredných odchýlkach od východiskovej hodnoty). V nadväznom skúšaní s kombináciou dávok 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte ďalej znížil (čo viedlo k celkovej redukcii o 11,5/9,9 mm Hg (STK/DTK).

V združenej analýze dvoch podobných 8-týždňových dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických skúšaní oproti kombinácii valsartanu/hydrochlórtiazidu 160 mg/25 mg (účinnosť hodnotená u n = 2 121 pacientov) bol preukázaný signifikantne väčší účinok na zníženie krvného tlaku o 2,2/1,2 mmHg (STK/DTK) (rozdiel v korigovaných stredných odchýlkach od východiskovej hodnoty) v prospech kombinácie telmisartanu/hydrochlórtiazidu 80 mg/25 mg.

Po náhlom prerušení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez prítomnosti „rebound“ hypertenzie (náhleho reaktívneho návratu hypertenzie).

Výskyt suchého kašľa bol u pacientov liečených telmisartanom signifikantne nižší ako u tých, ktorí užívali inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaníach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Kardiovaskulárna prevencia

ONTARGET štúdia (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s anamnézou koronárneho ochorenia srdca, mozgovej príhody, TIA, periférneho arteriálneho ochorenia alebo diabetu mellitus 2. typu sprevádzaného 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 s ramiprilom 10 mg (n = 8 502) a následne boli sledovaní v priemere počas 4,5 roka.

Telmisartan preukázal podobnú účinnosť ako ramipril pri znižovaní primárnych kompozitných cieľových ukazovateľov kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie v dôsledku kongestívneho zlyhávania srdca. Incidencia primárnych cieľových ukazovateľov bola podobná v skupine pacientov liečených telmisartanom (16,7 %) aj ramiprilom (16,5 %). Pomer rizika pre telmisartan oproti ramiprilu bol 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10; p (non-inferiorita) = 0,0019 pri hranici 1,13). Miera celkovej mortality bola 11,6 % u pacientov liečených telmisartanom a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

Pri telmisartane bola zistená podobná účinnosť ako pri ramiprile v predšpecifikovaných sekundárnych cieľových ukazovateľoch kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiorita) = 0,0004], čo sú primárne cieľové ukazovatele referenčnej štúdie HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti netolerujúci inhibitory ACE do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba boli podávané navyše k štandardnej liečbe. Sledovanie trvalo priemerne 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v incidencii primárnych kompozitných cieľových ukazovateľoch (kardiovaskulárnej smrti, nefatálneho infarktu myokardu a nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie z dôvodu kongestívneho zlyhávania 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)]. Zistil sa prínos telmisartanu v porovnaní s placebom v predšpecifikovaných sekundárnych kompozitných ukazovateľoch kardiovaskulárnej smrti, nefatálnom infarkte myokardu a nefatálnej mozgovej príhode [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00; p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos v kardiovaskulárnej mortalite (miera rizika 1,03; 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašeľ a angioedém boli menej časté u pacientov liečených telmisartanom ako u pacientov liečených ramiprilom, pričom hypotenzia bola častejšie hlásená pri telmisartane.

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom neprinesla žiaden ďalší benefit oproti samotnému ramiprilu alebo telmisartanu. Kardiovaskulárna mortalita a mortalita zo všetkých príčin boli numericky vyššie pri kombinácii. Navyše v skupine užívajúcej kombináciu bol signifikantne vyšší výskyt hyperkaliémie, renálneho zlyhania, hypotenzie a synkopy. Preto sa v tejto populácii použitie kombinácie telmisartanu s ramiprilom neodporúča.

V klinickom skúšaní "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) s 50-ročnými a staršími pacientmi, ktorí mali nedávno mozgovú príhodu, bola pri 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 %) oproti 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 diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. 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 inhibítorm ACE alebo blokátorom 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 aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlórtiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej morbiditu 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 štúdii 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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých osôb nemá súbežné podávanie hydrochlórtiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých zložiek.

Absorpcia

Telmisartan

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

Hydrochlórtiazid

Po perorálnom podaní Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Krka sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0 – 3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

Telmisartan sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumín a kyslý alfa-1 glykoproteín. Zdanlivý distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej väzbe v tkanivách.

Hydrochlórtiazid sa viaže na proteíny plazmy zo 68 % 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 jednotlivej dávke ¹⁴C-značeného telmisartanu predstavuje glukuronid asi 11 % nameranej rádioaktivity v plazme.

Izoenzympy 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 v stolici biliárnou exkréciou. 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 ako nezmenené liečivo močom. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylúči v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je približne 250 – 300 ml/min. Terminálny eliminačný polčas hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan

Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna pri dávkach od 20 – 160 mg s väčšími prírastkami ako je úmerné zvýšeniam plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami.

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Starší ľudia

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

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2 – 3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaníach sa však u žien nepozorovali významne väčšie odpovede krvného tlaku alebo väčší 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 sa nepodiel'a na klírense telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne závažnou 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 rýchlosť vylučovania hydrochlórtiazidu znížená. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min bol eliminačný polčas hydrochlórtiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je polčas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne dodatočné predklinické štúdie s liekom s fixnou kombináciou dávok 80 mg/25 mg.

V predklinických štúdiách bezpečnosti zameraných na súbežné podávanie telmisartanu a hydrochlórtiazidu normotenzným potkanom a psom, dávky porovnateľné s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolávali ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých liečiv samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nie sú relevantné pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistami receptorov angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Gastrickým léziám možno predísť/zmierniť ich perorálne doplnením roztoku chloridu sodného a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia renálnych tubulov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že dávky telmisartanu v toxických hladinách majú vplyv na postnatálny vývoj plodu ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí. U potkanov a myší sa po podávaní telmisartanu nezistili dôkazy mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* ani dôkazy karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých experimentálnych modeloch. Možný fetotoxický potenciál kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid, pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylcelulóza
monohdrát laktózy
stearát horečnatý
manitol
meglumín
povidón (K30)
červený oxid železitý (E172) – *len 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg tablety*
žltý oxid železitý (E172) – *len 80 mg/25 mg tablety*
koloidný oxid kremičitý bezvodý
hydroxid sodný (E524)
stearyl-fumarát sodný
sorbitol (E420)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre (OPA/Alu/PVC fólia//Alu fólia): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 a 98 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 40 mg/12,5 mg tablety: 58/0230/13-S
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg tablety: 58/0231/13-S
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/25 mg tablety: 58/0232/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. októbra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).