

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telhycar 80 mg/12,5 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 180,50 mg monohydrátu laktosy.

Jedna tableta obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Podlouhlé, bikonvexní, dvouvrstvé nepotahované tablety s jednou vrstvou bílé až téměř bílé barvy a jednou vrstvou růžovou, mramorovanou s označením "L200". Bílá až téměř bílá vrstva může obsahovat skvrny růžové barvy. Délka 16,2 mm, šířka 7,9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Telhycar 80 mg/12,5 mg s fixní kombinací dávek (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u dospělých, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při užívání samotného telmisartanu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Přípravek Telhycar je určen pro pacienty, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

Přípravek Telhycar 80 mg/12,5 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven telmisartanem 80 mg.

##### Zvláštní populace:

##### Porucha funkce ledvin

Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4).

##### Porucha funkce jater

U pacientů s lehou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá dávkování přesáhnout jednu tabletu přípravku 40 mg telmisartanum/12,5 mg hydrochlorothiazidum jednou denně. Přípravek Telhycar není indikován u pacientů se těžkou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

#### Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Telhycar u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

Tento léčivý přípravek není dostupný v koncentraci 40 mg/12,5 mg, ale může být dostupný u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

#### Způsob podání

Tablety přípravku Telhycar se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

*Před zahájením léčby nebo podáním léčivého přípravku je nutná opatrnost.*

Přípravek Telhycar má být uchováván v uzavřeném blistru kvůli hygroskopické vlastnosti tablet.

Tablety je třeba vyndat z blistru krátce před podáním (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivá látka odvozená od sulfonamidů);
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6);
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění;
- Těžká porucha funkce jater;
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min);
- Refrakterní hypokalémie, hyperkalcémie.

Současné podávání přípravku Telhycar s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diagnózou diabetes mellitus nebo při poruše funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), (viz body 4.5 a 5.1).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Těhotenství

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

#### Porucha funkce jater

Telhycar nesmí být podáván pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále má být Telhycar podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní kóma. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti

s přípravkem Telhycar.

### Renovaskulární hypertenze

Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

### Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

Telhycar nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min), (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním Telhycar u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou s podáváním této kombinace určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poruchou funkce ledvin se může objevit azotémie navozená podáváním thiazidových diuretik.

### Intravaskulární hypovolémie

Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy mají být upraveny před zahájením podávání kombinace Telhycar.

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

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

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

### Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

### Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání Telhycar doporučeno.

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

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

### Metabolické a endokrinní účinky

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci, zatímco u pacientů s diabetem léčených inzulínem nebo antidiabetiky a telmisartanem se může objevit hypokalémie. Proto je u těchto pacientů vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulínu nebo antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v Telhycar byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikémii nebo k vyvolání manifestní dny.

### Poruchy elektrolytové rovnováhy

Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám vodní a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremické alkalózy). Varovnými příznaky poruch vodní a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, bolesti svalů nebo křeče, svalová únavnost, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

#### - *Hypokalémie*

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalémii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalémii redukovat. Riziko hypokalémie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH), (viz bod 4.5).

#### - *Hyperkalémie*

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT1) danému telmisartanem v Telhycar může dojít k hyperkalémii. Ačkoliv nebyla u Telhycar klinicky významná hyperkalémie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalémie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě Telhycar podávány rovněž s opatrností (viz bod 4.5).

#### - *Hyponatrémie a hypochloremická alkalóza*

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že Telhycar snižuje nebo zabraňuje diuretiky indukované hyponatrémii. Deficit chloridů je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

#### - *Hyperkalcémie*

Thiazidy mohou snižovat vylučování kalcia močí a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcémie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštítných tělísek vysadit.

#### - *Hypomagnesémie*

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují vylučování hořčiku močí, což může vést k hypomagnesémii (viz bod 4.5).

#### *Monohydrát laktosy a sodíku*

Tento léčivý přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

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

#### Etnické rozdíly

Podobně jako u všech ostatních antagonistů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný ve snižování krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

#### Jiné

Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou kardiovaskulární chorobou vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

#### Obecné

U pacientů s výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu v anamnéze nebo i bez nich může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s pozitivní anamnézou.

Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes.

Ve spojitosti s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

#### Akutní myopie a glaukom s úzkým úhlem

Hydrochlorothiazid, lék sulfonamidové povahy, může vyvolat reakce přecitlivělosti, které vedou k akutní přechodné myopii a k akutnímu glaukomu s úzkým úhlem. Příznaky zahrnují náhlý začátek snížené zrakové ostrosti nebo bolesti očí a objevují se typicky během hodin až týdnů po zahájení podávání léčivého přípravku. Neléčený akutní glaukom s úzkým úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčbou je co nejrychlejší ukončení podávání hydrochlorothiazidu. Je nutno zvážit okamžitou lékařskou nebo chirurgickou léčbu, pokud se nedaří upravit nitrooční tlak. Rizikové faktory pro vývoj akutního glaukomu s úzkým úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo penicilin v anamnéze.

#### Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

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

#### Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny též při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně Telhycar). Současné podávání lithia a Telhycar se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalémií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty).

Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací telmisartan/hydrochlorothiazid, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkalémii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný).

Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací telmisartan/hydrochlorothiazid, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li Telhycar podávána spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsades de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokalémie je predispozičním faktorem vzniku torsades de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III. (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

#### Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalémie nebo hypomagnezémie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

#### Digoxin

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

#### Jiná antihypertenziva

Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

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

#### Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a inzulin)

Může vzniknout potřeba upravit jejich dávkování (viz bod 4.4).

#### Metformin

Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

#### Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

#### Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokuji cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5 násobnému zvýšení AUC<sub>0-24</sub> a C<sub>max</sub> ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

#### Vazopresory (např. noradrenalin)

Účinek vazopresorů může být snížen.

#### Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin)

Hydrochlorothiazid může zesilovat účinek nedepolarizujících relaxancií kosterního svalstva.

#### Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfinpyrazon a allopurinol)

Může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfinpyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na allopurinol.

#### Soli kalcia

Thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium nebo přípravky zadržující kalcium (např. terapie vitamínem D), měla by být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně příslušně upraveno.

#### Beta-blokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy potencován.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

#### Amantadin

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

#### Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexát)

Thiazidy mohou snižovat renální exkreci cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

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

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

### Těhotenství

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

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

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

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede

u člověka k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie), (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky. Kojenci, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledováni, co se týče hypotenze (viz body 4.3 a 4.4).

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem v průběhu těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu jeho použití během druhého a třetího trimestru může ohrozit fetoplacentární perfúzi a může mít účinky na plod a novorozence, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid nesmí být používán při gestačním edému, gestační hypertenzi nebo preeklampsii vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúzi, bez přínosného účinku na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid nesmí být používán při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít žádnou jinou léčbu.

#### Kojení

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

Hydrochlorothiazid se vylučuje do lidského mateřského mléka v malém množství. Ve vysokých dávkách mohou thiazidy vyvolat intenzivní diurézu a inhibovat tvorbu mléka. Užívání Telhycar během kojení se nedoporučuje. Pokud je kombinace Telhycar podávána během kojení, má být dávka co možná nejnižší.

#### Fertilita

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu a hydrochlorothiazidu na samčí nebo samičí plodnost.

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

Přípravek Telhycar může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při užívání přípravku Telhycar se může příležitostně objevit závrať nebo ospalost.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ) se může objevit závažný angioedém.

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u Telhycar byla v randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnujících 1471 randomizovaných pacientů užívajících telmisartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem (835) nebo telmisartan samotný (636) srovnatelná s frekvencí výskytu nežádoucích účinků hlášených při podávání samotného telmisartanu. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán a nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ( $p \leq 0,05$ ) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebo jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě Telhycar.



Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (nemůže být stanoveno z dostupných údajů).

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

<b>MedDRA Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Bronchitida, faryngitida, sinusitida	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses <sup>1</sup>	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie	Méně časté
	Hyperurikémie, hyponatrémie	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Úzkost	Méně časté
	Deprese	Vzácné
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Synkopa, parestézie	Méně časté
	Insomnie, poruchy spánku	Vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění, rozmazané vidění	Vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Méně časté
Srdeční poruchy	Tachykardie, arytmie	Méně časté
Cévní poruchy	Hypotenze, ortostatická hypotenze	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Méně časté
	Dechová tíseň (včetně zánětu plic a plicního edému)	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem, sucho v ústech, plynatost	Méně časté
	Bolest břicha, zácpa, dyspepsie, zvracení, gastritida	Vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce/jaterní poruchy <sup>2</sup>	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), erytém, pruritus, vyrážka, hyperhidróza, kopřivka	Vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolesti zad, svalové spasmy, myalgie	Méně časté
	Artralgie, svalové křeče, bolesti končetin	Vzácné

Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektální dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a stavy v místě aplikace	Bolest na hrudi	Méně časté
	Onemocnění připomínající chřipku, bolest	Vzácné
Vyšetřování	Zvýšená kyseliny močové v krvi	Méně časté
	Zvýšení krevního kreatininu, krevní kreatinfosfokinázy, zvýšení jaterních enzymů	Vzácné

1: Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh

2: Další popis viz část "Popis vybraných nežádoucích účinků"

#### *Dodatečné informace o jednotlivých složkách*

Dříve hlášené nežádoucí účinky týkající se jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i p ř í p r a v k u Telhycar, i když nebyly v klinických studiích s tímto přípravkem zaznamenány.

#### Telmisartan:

Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem.

V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4 %) obvykle srovnatelný s placebem (43,9 %). Následně uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

<b>MedDRA Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest včetně cystitidy	Méně časté
	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí <sup>3</sup>	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Méně časté
	Eozinofilie, trombocytopenie	Vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita, anafylaktické reakce	Vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalémie	Méně časté
	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)	Vzácné
Srdeční poruchy	Bradykardie	Méně časté
Poruchy nervového systému	Somnolence	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté
	Intersticiální plicní nemoc <sup>3</sup>	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Žaludeční potíže	Vzácné
Poruchy kůže a podkožní	Ekzém, polékový exantém,	Vzácné

tkáň	toxický kožní výsev	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artróza, bolesti šlach	Vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin)	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Asthenie	Méně časté
Vyšetření	Pokles hemoglobinu	Vzácné

3: další popis viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

#### Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid může být příčinou hypovolémie nebo ji může zhoršovat, což může vést k poruše elektrolytové rovnováhy (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky s neznámou četností výskytu hlášené při podávání samotného hydrochlorothiazidu zahrnují:

<b>MedDRA Třída orgánových systémů</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Frekvence</b>
Infekce a infestace	Sialoadenitida	Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie (někdy doprovázená purpurou)	Vzácné
	Aplastická anémie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza	Není známo
Poruchy imunitního systému	Anafylaktické reakce, hypersenzitivita	Není známo
Endokrinní poruchy	Nedostatečná kompenzace diabetu mellitu	Není známo
Poruchy metabolismu a výživy	Hypomagnezémie	Časté
	Hyperkalcémie	Vzácné
	Hypochloremická alkalóza	Velmi vzácné
	Anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolémie, hyperglykémie, hypovolémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Neklid	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Vzácné
	Závratě	Není známo
Poruchy oka	Xanthopsie, akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným	Není známo

	úhlem	
Cévní poruchy	Nekrotizující vaskulitida	Není známo
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Časté
	Pankreatitida, žaludeční potíže	Není známo
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatoceulární žloutenka, cholestatická žloutenka	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Lupus-like syndrom, reakce fotosenzitivity, kožní vaskulitida, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Slabost	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Intersticiální nefritida, poruchy funkce ledvin, glykosurie	Není známo
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	Pyrexie	Není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny triglyceridů	Není známo

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Abnormální funkce jater/porucha funkce jater

Většina případů abnormální funkce jater/poruchy funkce jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

##### Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodným nálezem nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

##### Intersticiální plicní nemoc

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost však nebyla stanovena.

##### Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

##### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova  
48, 100 41 Praha 10,  
webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanem u člověka. Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

### Příznaky

Nejnápadnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie) a hypovolémií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalémie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmií spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo některých antiarytmických léčivých přípravků.

### Léčba

Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient musí být pečlivě monitorován, léčba je symptomatická a podpůrná. Péče závisí na čase, který uplynul od požití, a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být podání aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často kontrolovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a objem tekutin.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA07

Telhycar je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II - telmisartanu a thiazidového diuretika hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku než jednotlivé složky v samostatném podání. Telhycar vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

### Mechanismus účinku

Telmisartan je perorálně účinný a specifický antagonist receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru 1 (AT1). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT1, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT1 žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT2 a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u člověka plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

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

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně blokádu systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách,

maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 12 hodin.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80 % po dávkách telmisartanu 40 a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenolem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinapilem).

Při náhlém ukončení léčby telmisartanem se krevní tlak postupně vrací po několika dnech na hodnoty před zahájením léčby bez důkazu oživení hypertenze.

Výskyt suchého kašle byl významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u těch, kterým byl podáván inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu v klinických studiích přímo srovnávajícím dvě antihypertenzní léčby.

#### Kardiovaskulární prevence

Studie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárních výsledcích u 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších, s anamnézou onemocnění koronárních tepen, cévní mozkové mrtvice, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2 typu s prokázaným poškozením cílových orgánů (například retinopatií, hypertrofií levé komory srdeční, makroalbuminurií nebo mikroalbuminurií), což představuje populaci s rizikem kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří následujících skupin léčby: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a byli sledováni po průměrnou dobu sledování 4,5 roku.

Telmisartan vykázal podobný účinek jako ramipril při snížení primárního kombinovaného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové mrtvice nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání. Výskyt primárního cílového parametru byl podobný u skupiny telmisartanu (16,7 %) a skupiny ramiprilu (16,5 %). Poměr rizik pro telmisartan oproti ramiprilu byl 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019 při rozpětí 1,13). Frekvence mortality ze všech příčin byla 11,6 % u pacientů léčených telmisartanem a 11,8 % u pacientů léčených ramipilem.

Bylo zjištěno, že telmisartan je podobně účinný jako ramipril v předem specifikovaném sekundárním cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, a nefatální cévní mozkové mrtvice [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08), p (non-inferiorita) = 0,0004], primárním cílovém parametru referenční studie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), která zkoumala účinek ramiprilu proti placebo.

Studie TRANSCEND randomizovala pacienty, kteří netolerují ACE s jinak podobnými kritérii pro zařazení jako studie ONTARGET k telmisartanu 80 mg (n = 2954) nebo placebo (n = 2972) a oboje bylo podáváno ke standardní léčbě. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové mrtvice nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání) nebyl nalezen [15,7 % ve skupině telmisartanu a 17,0%

ve skupině placebo s poměrem rizik 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05,  $p = 0,22$ )]. Přínos telmisartanu ve srovnání s placebem byl potvrzen v předem specifikovaném sekundárním kombinovaném cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové mrtvice [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00,  $p = 0,048$ )]. Přínos na kardiovaskulární mortalitu potvrzen nebyl (poměr rizik 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

Kašel a angioedém byly hlášeny méně často u pacientů léčených telmisartanem, než u pacientů léčených ramiprilem, zatímco hypotenze byla hlášena častěji u telmisartanu.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem nepřinesla další prospěch oproti ramiprilu nebo telmisartanu samotnému. Při kombinaci byla numericky vyšší kardiovaskulární mortalita a mortalita ze všech příčin. V rameni s kombinací byl navíc významně vyšší výskyt hyperkalemie, selhání funkce ledvin, hypotenze a synkopy. Proto se použití kombinace telmisartanu s ramiprilem u této populace nedoporučuje.

Ve studii „Účinná sekundární prevence cévních mozkových mrtvic“ (PROFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou mrtvici, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33 %) vs. pacienti léčení placebem (0,16 %) [RR 2,07 (95% interval spolehlivosti 1,14 - 3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

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

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

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

Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbiditity a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartan/hydrochlorothiazidu na mortalitu a kardiovaskulární morbidititu nejsou v současné době známy.

#### Nemelanomový kožní nádor

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ( $\geq 50 000$  mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a

3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0- 4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

### Absorpce

Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 - 1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42 %, v dávce 160 mg 58 %. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje. Hydrochlorothiazid: Po perorálním podání Telhycar je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0 - 3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60 %.

### Distribuce

Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (> 99,5 %), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě.

Hydrochlorothiazid je z 68 % vázán na bílkoviny v plazmě a jeho distribuční objem je 0,83 - 1,14 l/kg.

### Biotransformace

Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acyl-glukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky telmisartanu značeného <sup>14</sup>C představuje glukuronid přibližně 11% měřené radioaktivity v plazmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny.

Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován.

### Eliminace

Telmisartan: Po intravenózním i po perorálním podání byla většina <sup>14</sup>C značeného telmisartanu v podané dávce (> 97 %) vyloučena stolicí cestou biliární exkrece. Jen nepatrné množství bylo nalezeno v moči. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1500 ml/min.

Terminální eliminační poločas byl delší než 20 hodin.

Hydrochlorothiazid je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60 % perorální dávky je eliminováno během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250 - 300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10 - 15 hodin.

### Linearita/nelinearita

Telmisartan: Farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionalnímu nárůstu plazmatických koncentrací (C<sub>max</sub> a AUC) při narůstajících dávkách.

Hydrochlorothiazid vykazuje lineární farmakokinetiku.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti



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

#### Pohlaví

Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2 - 3x vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen shledána významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná. Byla zjištěna tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

#### Porucha funkce ledvin

Renální exkrece nepřispívá ke clearance telmisartanu. Na základě zkušeností s pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 - 60 ml/min, průměr okolo 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování u pacientů se sníženou renální funkcí. Telmisartan není z krve odstraňován hemodialýzou. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

#### Porucha funkce jater

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

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

V předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla po dávkách, které vedou ke stejné expozici, jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst hladiny močoviny a kreatininu v krvi), zvýšení plazmatické aktivity reninu, hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézí žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak při podávání telmisartanu v toxických dávkách byl pozorován vliv na postnatální vývoj jedinců, jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

U telmisartanu nebyla prokázána mutagenita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích in vitro a žádná kancerogenita u potkanů a myší. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Avšak rozsáhlá zkušenost s podáváním hydrochlorothiazidu u lidí neprokázala spojitost mezi jeho podáváním a nárůstem výskytu nádorů.

Toxický potenciál kombinace telmisartan /hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy (Granulac 200)  
Magnesium-stearát  
Meglumin  
Povidon 25  
Hydroxid sodný  
Mannitol (Pearlitol SD 200)  
Natrium-stearyl-fumarát  
Růžový pigment PB 24880

#### ***Složení růžového pigmentu PB 24880***

Monohydrát laktosy  
Červený oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

oPA-Al-PVC/Al blistry.

Balení obsahuje 28 nebo 30 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

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

**Swyssi AG,**  
14 Lyoner Strasse,  
60528 Frankfurt am Main,  
Německo  
Tel: + 49 69 66554 162  
e-mail: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

58/448/17- C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. 5. 2019

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

24. 9. 2019