

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telhycar 80 mg/12,5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 180,50 mg monohydrátu laktózy. Každá tableta obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Podlhovasté, bikonvexné, dvojvrstvé, neobalené tablety s jednou bielou až takmer bielou vrstvou a jednou ružovo sfarbenou vrstvou so škvrnami s označením „L200“. Biela až takmer biela vrstva môže obsahovať farebné ružové škvrny. Dĺžka 16,2 mm, šírka 7,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Fixná kombinácia Telhycar (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) je indikovaná dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

- Telhycar 80 mg/12,5 mg sa môže podávať raz denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný telmisartanom 80 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nemá prekročiť dávkovanie 40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu raz denne. Telhycar nie je určený pacientom s ťažkou poruchou

funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Starší pacienti

Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Telhycaru u detí a dospelých mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Tento liek nie je k dispozícii v sile 40 mg/12,5 mg, ale táto sila môže byť dostupná aj od iných držiteľov rozhodnutia o registrácii lieku.

Spôsob podávania

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

Opatrenia potrebné pri zaobchádzaní alebo podávaní lieku

Telhycar sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Antagonisty receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, majú začať alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa potvrdí gravidita, liečba antagonistami receptora 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

Telhycar sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo ťažkou pečeňovou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má Telhycar používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečeňovým ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s Telhycarom.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

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

Intravaskulárna hypovolémia

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

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 závisí predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhávaním srdca alebo primárnym ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Použitie Telhycaru sa preto neodporúča.

Stenóza aorty 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 znížiť **glukózovú toleranciu**, pričom sa u pacientov s diabetom na inzulíne alebo antidiabetickej liečbe a liečbe telmisartanom môže objaviť hypoglykémia. Preto je potrebné u týchto pacientov zvážiť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas liečby tiazidmi sa môže prejavovať latentný diabetes mellitus. Zvýšenie hladín cholesterolu a triacylglycerolov sa spájalo s liečbou tiazidovými diuretikami; pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v Telhycare sa však nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Elektrolytová nerovnováha

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

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

Hypokaliémia

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

Hyperkaliémia

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

Hyponatriémia a hypochloremická alkalóza

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

Hyperkalciémia

Tiazidy môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a zapríčiniť občasné a mierne zvýšenie sérového vápnika pri absencii známych porúch metabolizmu vápnika. Stanovená hyperkalciémia môže byť dôkazom skrytého hyperparatyreoidizmu. Pred vykonaním testov funkcií prístítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

Hypomagneziémia

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

Monohydrát laktózy a sodík

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek. Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zrejme menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás pravdepodobne pre vyšší výskyt stavov s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Iné

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

Všeobecné

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlorotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie precitlivenosti alebo s bronchiálnou astmou, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s

takouto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlorotiazidu, 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.

Akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid hydrochlorotiazid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, následkom čoho je akútna tranzitória myopia a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne sa vyskytujú počas niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlorotiazidu 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 sulfónamidy alebo penicilín.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

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

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

Ak sú tieto látky predpísané s kombináciou hydrochlorotiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok hydrochlorotiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

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

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

Lieky ovplyvnené poruchami sérového draslíka

Keď sa Telhycar podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami sérového draslíka (napr. srdcové glykozidy, antiarytmiká), a s liekmi vyvolávajúcimi torsade de pointes (čo zahŕňa niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je predispozičný faktor arytmie typu torsade de pointes.

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

Srdcové glykozidy

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje vznik srdcovými glykozidmi vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Pri súbežnom podávaní telmisartanu s digoxínom bolo pozorované zvýšenie priemernej hodnoty maximálnej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a minimálnej koncentrácie pred podaním ďalšej dávky (trough koncentrácia) (20 %). Pri začatí, pri úprave a prerušení liečby sa kontrolujú hladiny digoxínu kvôli zachovaniu hladín v rámci terapeutického rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzívny účinok iných antihypertenzív.

Údaje z klinických skúšaní preukázali, 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 jedného liečiva ovplyvňujúceho RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetiká (perorálne liečivá a inzulín)

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

Metformín

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

Živice kolestýramín a kolestipol

Absorpcia hydrochlorotiazidu je ovplyvnená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

NSAID (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, t. j. acetylsalicylová kyselina v protizápalových dávkovacích režimoch, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID) môžu znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzívne účinky tiazidových diuretik a antihypertenzívne účinky antagonistov receptora angiotenzínu II.

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

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

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce myorelaxanciá (napr. tubokurarín)

Účinok **nedepolarizujúcich** myorelaxancií môže byť hydrochlorotiazidom zosilnený.

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

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlorotiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

Soli vápnika

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

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

Anticholinergné liečivá (napr. atropín, biperidén)

Môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretik tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Cytotoxické liečivá (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

Tiazidy môžu znížiť renálne vylučovanie cytotoxických liečiv a zosilniť ich myelosupresívne účinky. Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledujúce liečivá môžu zvyšovať hypotenzívne účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín. Navyše, ortostatická hypotenzia môže byť zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

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

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

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní Telhycaru počas dojčenia, Telhycar sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených detí.

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

Fertilita

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Telhycar môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby Telhycarom sa môžu občas vyskytnúť závraty alebo ospalivosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri užívaní Telhycaru bol porovnateľný s výskytom hlásených nežiaducich reakcií pri samotnom telmisartane v randomizovaných kontrolovaných štúdiách zahŕňajúcich 1 471 pacientov randomizovaných na liečbu telmisartanom plus hydrochlorotiazidom (835) alebo samotným telmisartanom (636). Vzťah medzi dávkou a nežiaducimi reakciami nebol stanovený a nevykazovali žiadnu koreláciu s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zaznamenané vo všetkých klinických skúšaníach a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) s telmisartanom plus hydrochlorotiazidom než s placebom sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Známe nežiaduce reakcie sa vyskytli s každou zložkou podávanou samostatne, ktoré sa neprejavili v klinických skúšaníach, ale môžu sa vyskytnúť počas liečby Telhycarom.

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa frekvencie na základe 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 (z dostupných údajov).

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Bronchitída, faryngitída, sinusitída	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus ¹	Zriedkavé

Poruchy metabolizmu a výživy	Hypokaliémia	Menej časté
	Hyperurikémia, hyponatriémia	Zriedkavé
Psychické poruchy	Úzkosť	Menej časté
	Depresia	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté
	Synkopa, parestézie	Menej časté
	Nespavosť, poruchy spánku	Zriedkavé
Poruchy oka	Porucha zraku, rozmazané videnie	Zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia, arytmie	Menej časté
Poruchy ciev	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté
	Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Hnačka, sucho v ústach, plynatosť	Menej časté
	Bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída	Zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	Porucha funkcie pečene/ochorenie pečene ²	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, nadmerné potenie, urtikária	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia	Menej časté
	Bolesť kĺbov, svalové kŕče, bolesť v končatinách	Zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v hrudníku	Menej časté
	Príznaky podobné chrípke, bolesť	Zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená kyselina močová v krvi	Menej časté
	Zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kreatínfosfokináza v krvi, zvýšené pečeňové enzýmy	Zriedkavé

1: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

2: Ďalšie informácie nájdete v časti "Popis vybraných nežiaducich reakcií".

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie prevažne zaznamenané pri jednotlivých zložkách môžu byť potenciálne nežiaduce reakcie Telhycaru, dokonca aj keď neboli pozorované v klinických skúšaníach s týmto liekom.

Telmisartan

Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo a telmisartan s podobnou frekvenciou. Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach. Nasledujúci zoznam nežiaducich

reakcií bol vypracovaný zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s pacientmi vo veku 50 rokov alebo staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitídy	Menej časté
	Sepsa vrátane smrteľných následkov ³	Zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Menej časté
	Eozinofília, trombocytopenia	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť, anafylaktické reakcie	Zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperkaliémia	Menej časté
	Hypoglykémia (u pacientov s diabetom)	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bradykardia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Somnolencia	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Menej časté
	Intersticiálne ochorenie pľúc ³	Veľmi zriedkavé:
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Žalúdočné ťažkosti	Zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artróza, bolesť šľachy	Zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	Porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek)	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Znížený hemoglobín	Zriedkavé

3: Pre ďalší popis, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Hydrochlorotiazid

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

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduci účinok	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Zápal slinnej žľazy	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopenia (občas s purpurou)	Zriedkavé
	Aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene,	Neznáme

	leukopénia, neutropénia, agranulocytóza	
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia, precitlivosť	Neznáme
Poruchy endokrinného systému	Diabetes mellitus nedostatočne kontrolovaný	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypomagneziémia	Časté
	Hyperkalcémia	Zriedkavé
	Hypochloremická alkalóza	Veľmi zriedkavé
	Anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia	Neznáme
Psychické poruchy	Nepokoj	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy	Zriedkavé
	Točenie hlavy	Neznáme
Poruchy oka	Xantopsia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom	Neznáme
Poruchy ciev	Nekrotizujúca vaskulitída	Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
	Pankreatitída, žalúdočné ťažkosti	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hepatoceleulárna žltáčka, cholestatická žltáčka	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Slabosť	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	Intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšené triacylglyceroly	Neznáme

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Porucha funkcie pečene/poškodenie pečene

Mnohé prípady porúch funkcie pečene/poškodenia pečene na základe skúseností s telmisartanom po uvedení na trh sa vyskytli u japonských pacientov. Tieto nežiaduce reakcie sa pravdepodobnejšie vyskytnú u japonských pacientov.

Sepsa

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

Intersticiálne ochorenie pľúc

V časovej súvislosti s užívaním telmisartanu sa z údajov získaných po uvedení na trh zaznamenali prípady intersticiálneho ochorenia pľúc. Kauzálny vzťah však nebol stanovený.

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 informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Miera možnosti odstránenia hydrochlorotiazidu hemodialýzou sa nestanovila.

Príznaky:

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlorotiazidom 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 srdcových 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 užívania a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo gastrickú laváž. Aktívne uhlie môže byť vhodné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Telhycar je kombinácia antagonistu receptora angiotenzínu II, telmisartanu, a tiazidového diuretika hydrochlorotiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzívny účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každé liečivo samostatne.

Telhycar podávaný raz denne poskytuje účinné a plynulé zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutickej dávky.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II subtypu 1 (AT₁). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptore. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT₂ a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom.

Plazmatické koncentrácie aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

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

Hydrochlorotiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretik ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia na mechanizmus renálnej tubulárnej reabsorpcie elektrolytov, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridov v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlorotiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s nasledovným zvýšeným vylučovaním močového draslíka a bikarbonátu a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojeného s týmito diuretikami, a to cez predpokladanú blokádu systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlorotiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a maximum dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6–12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzívna 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, antihypertenzívny účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou. Toto potvrdzujú merania na bode maximálneho účinku a bezprostredne pred nasledujúcou dávkou (pomer najnižšej a najvyššej koncentrácie je trvalo nad 80 % po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických skúšaní).

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

Po náhlom ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia k hodnotám pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu rebound hypertenzie. Incidencia suchého kašľa bola významne nižšia u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí dostávali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických štúdiách priamo porovnávajúcich dve antihypertenzívne liečby.

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

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

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

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

Pri telmisartane sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % IS 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo bol primárny koncový

ukazovateľ v referenčnej štúdií HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

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

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

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

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

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

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

Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou. Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom 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 s aliskirénom bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine s placebom.

Epidemiologické štúdie ukázali, že dlhodobá liečba hydrochlorotiazidom znižuje riziko kardiovaskulárnej mortality a morbidity.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých jedincov nemá súbežné podávanie hydrochlorotiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých liečiv.

Absorpcia

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

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

Distribúcia

Telmisartan sa výrazne viaže na plazmatické proteíny (>99,5 %), zväčša na albumíny a alfa₁-kyslý glykoproteín. Zdanlivý distribučný objem telmisartanu je približne 500 litrov, čo svedčí o aditívnej väzbe v tkanivách.

68 % hydrochlorotiazidu sa viaže na plazmatické proteíny a jeho zdanlivý distribučný objem je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformácia

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

Hydrochlorotiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

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

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

Linearita/nelinearita

Telmisartan: farmakokinetika perorálne podávaného telmisartanu v dávkach od 20 – 160 mg je nelineárna kvôli vyššiemu ako proporcionálnemu nárastu plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach.

Hydrochlorotiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

Pohlavie

Plazmatické koncentrácie telmisartanu sú všeobecne 2-3-krát vyššie u žien ako u mužov. V klinických skúšaní sa však u žien nepozorovali významne väčšie reakcie krvného tlaku alebo výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávkovania. U žien bola vyššia náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlorotiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých limitovaných skúseností u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30–60 ml/min., v priemere okolo 50 ml/min.) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížená miera vylučovania hydrochlorotiazidu. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol polčas vylučovania hydrochlorotiazidu zvýšený. U pacientov s nefunkčnou obličkou 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

V predklinických štúdiách bezpečnosti, ktoré sa uskutočnili pri súbežnom podávaní telmisartanu a hydrochlorotiazidu normotenzným potkanom a psom, dávky, ktoré vyvolávajú expozíciu porovnateľnú s expozíciou v klinickom terapeutickom rozsahu, nespôsobili žiadne ďalšie zistenia, ktoré sa už pozorovali pri podávaní jedného alebo druhého liečiva. Pozorované toxikologické nálezy nemajú žiadny význam pre terapeutické použitie u ľudí.

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a antagonistami receptora 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. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnym podaním fyziologického roztoku a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

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

U potkanov a myši sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili prejavy mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* a tiež prejavy karcinogenity. Štúdie s hydrochlorotiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných

modeloch. Rozsiahle skúsenosti s hydrochlorotiazidom u ľudí však neukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšením neoplaziem.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlorotiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Monohydrát laktózy (Granulac 200)
Stearan horečnatý
Meglumín
Povidón 25
Hydroxid sodný
Manitol (Pearlitol SD 200)
Stearylfulmaran sodný
Pigmentová zmes PB-24880 ružová

Zloženie zmesi pigmentov-4880 ružová

Monohydrát laktózy
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre OPA-Al-PVC/Al.

Balenie obsahuje 28 alebo 30 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Swyssi AG
14 Lyoner Strasse
60528 Frankfurt am Main
Nemecko

Tel: + 49 69 66554 162

e-mail: info@swyssi.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0160/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2019