

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg

obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg
Každá obalená tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg
Každá obalená tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg
Obsahuje 306,8 mg laktózy.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg
Obsahuje 306,8 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg
Biele až takmer biele oválne bikonvexné obalené tablety, s vyrazeným označením „80“ na jednej strane a „12,5“ na druhej strane (15,4 mm x 8,0 mm).

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg
Žlté oválne bikonvexné obalené tablety, s vyrazeným označením „80“ na jednej strane a „25“ na druhej strane (15,4 mm x 8,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

kontrolovaný Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Sandoz 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) alebo pre dospelých, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlórtiazide podávaných samostatne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

- Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg sa môže podávať raz denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný telmisartanom 80 mg.
- Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg sa môže podávať raz denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Sandoz 80 mg/12,5 mg alebo u pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlórtiazide podávaných samostatne.

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Sandoz u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Obalené tablety Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

Opatrenia potrebné pri zaobchádzaní alebo podávaní lieku

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam obalených tabliet. Obalené tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlórtiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
- Odolná hypokaliémia, hyperkalcémia.
- Súbežné používanie Telmisartan/Hydrochlorotiazidu Sandoz s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

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

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

Okrem toho sa má Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečevným ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Sandoz.

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-aldosterónový systém, je zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie obličiek a transplantovaná oblička

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

Intravaskulárna hypovolémia

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterónového (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. Inhibítory 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 so závažným kongestívnym srdcovým zlyhaním alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličky (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom spravidla nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Sandoz sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s liečbou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v Telmisartane/Hydrochlorotiazide Sandoz sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky.

U niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

Elektrolytová nerovnováha

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

Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalivosť, únava, bolesti svalov alebo kĺče, 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, sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou 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 Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Sandoz. Hoci pri telmisartane/hydrochlórtiazide sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Sandoz 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 telmisartan/hydrochlórtiazid znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanú diuretikami. Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- Hyperkalcémia

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

- Hypomagneziémia

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

Nemelanómová rakovina kože

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

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

Osobitné upozornenia týkajúce sa pomocných látok

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 každej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov - černochoch ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov u čiernej populácie 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 hydrochlórtiazid 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 diuretik, vrátane hydrochlórtiazidu, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu 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 diuretik považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovéj ostrosti alebo bolesti 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 hydrochlórtiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Akútna respiračná toxicita

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Zriedkavo sa hlásili prípady s antagonistmi receptora angiotenzínu II (vrátane liekov obsahujúcich telmisartan/hydrochlórtiazid). Súbežné podávanie lítia a Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Sandoz 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 hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok hydrochlórtiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

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

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

Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

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

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid)
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlorpromazín, levomepromazín, trifluoperazín, cyamemazín, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, 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 začiatok digitálistom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín

Pri súbežnom podávaní telmisartanu s digoxínom bolo pozorované zvýšenie strednej hodnoty najvyššej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %). Pri začatí, pri úprave a prerušení liečby sa kontrolujú hladiny digoxínu kvôli zachovaniu hladín v rámci terapeutického rozsahu.

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

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

Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

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

Metformín

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

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

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

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súbežné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu môže viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. A preto, sa má kombinácia podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväžiť 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.

Pressorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok pressorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurarín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom zosilnený.

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

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt 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 s vitamínom D), musia sa sledovať hladiny sérového vápnika a podľa toho upraviť dávkovanie vápnika.

Betablokátery a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

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

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

Cytotoxické látky (napr. cyklofosamid, metotrexát)

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Keď je pokračovanie liečby antagonistmi receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu sa majú prestať na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite.

Ak sa stanoví gravidita, liečba antagonistmi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistmi 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.

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

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

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

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

Dojčenie

Telmisartan

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu Sandoz počas laktácie, Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených dojčiat.

Hydrochlórtiazid

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas liečby Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom Sandoz sa môžu občas vyskytnúť závraty alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaných pri telmisartane/hydrochlórtiazide 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg bol porovnateľný s reakciami zaznamenanými pri telmisartane samotnom v randomizovaných kontrolovaných skúškach zahrňujúcich 1 471 pacientov, ktorí užívali telmisartan plus hydrochlórtiazid (835) alebo telmisartan samotný (636). Neboli stanovené nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou a nebola preukázaná súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

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

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa výskytu, použijúc nasledujúcu konvenciu: 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 výskytu sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Zriedkavé	Bronchitída, faryngitída, sinusitída
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hypokaliémia
	Zriedkavé	Hyperurikémia, hyponatriémia
Psychické poruchy	Menej časté	Úzkosť
	Zriedkavé	Depresia
Poruchy nervového	Časté	Závrat

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
systému	Menej časté	Synkopa, parestézia
	Zriedkavé	Nespavosť, poruchy spánku
Poruchy oka	Zriedkavé	Porucha zraku, rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Tachykardia, arytmie
Poruchy ciev	Menej časté	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Dyspnoe
	Zriedkavé	Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Menej časté	Hnačka, sucho v ústach, plynatosť
	Zriedkavé	Bolesť brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene ²
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Angioedém (aj so smrteľnými následkami), erytém, pruritus, vyrážka, nadmerné potenie, urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Menej časté	Bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia
	Zriedkavé	Bolesť kĺbov, ochromenie svalov, bolesť v končatinách
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	Erektálna dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Bolesť v hrudníku
	Zriedkavé	Ochorenie podobné chrípke, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Menej časté	Zvýšená kyselina močová v krvi
	Zriedkavé	Zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, zvýšené hodnoty pečenejových enzýmov

¹ Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

² Pre ďalší popis, prosím, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

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

Telmisartan:

Nežiaduce reakcie sa vyskytli s rovnakou frekvenciou u pacientov užívajúcich placebo aj telmisartan.

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Menej časté	Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitíd
	Zriedkavé	Sepsa vrátane smrteľných následkov ³
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté	Anémia
	Zriedkavé	Eozinofília, trombocytopenia
Poruchy imunitného	Zriedkavé	Precitlivenosť, anafylaktické reakcie

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
systemu		
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté	Hyperkaliémia
	Zriedkavé	Hypoglykémia (u diabetických pacientov)
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Bradykardia
Poruchy nervového systému	Zriedkavé	Somnolencia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté	Kašeľ
	Veľmi zriedkavé	Intersticiálne ochorenie pľúc ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Zriedkavé	Žalúdočné ťažkosti
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Zriedkavé	Ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Zriedkavé	Artróza, bolesť šľachy
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Porucha funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zriedkavé	Znížený hemoglobín

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

Hydrochlórtiazid:

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

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

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Infekcie a nákazy	Neznáme	Zápal slinnej žľazy
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	trombocytopenia (občas s purpurou)
	Neznáme	Aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza,
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Anafylaktická reakcia, precitlivosť
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	Diabetes mellitus nedostatočne kontrolovateľný
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	hypomagneziémia
	Zriedkavé	hyperkalcémia
	Veľmi zriedkavé	Hypochloremická alkalóza
	Neznáme	Anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Psychické poruchy	Neznáme	Nepokoj
Poruchy nervového systému	Zriedkavé	Bolesť hlavy
	Neznáme	Točenie hlavy
Poruchy oka	Neznáme	Xantopsia, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy ciev	Neznáme	Nekrotizujúca vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea
	Neznáme	Pankreatitída, žalúdočné ťažkosti
Poruchy pečene a žlčových ciest	Neznáme	Hepatoocelulárna žltacka, cholestatická žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Neznáme	Syndróm podobný lupusu, fotosenzitívne reakcie, kožná vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Neznáme	Slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Neznáme	Intersticiálna nefritída, dysfunkcia obličiek, glykozúria
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) ⁴
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	Pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Neznáme	Zvýšené triglyceridy

⁴Bližšie informácie pozri v časti "Popis vybraných nežiaducich reakcií"

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

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

Sepsa

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

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Nemelanómová rakovina kože

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a hypovolémiou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie znaky a príznaky predávkovania sú nauzea a ospalosť. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo zvýraznenie arytmie spojenej so súbežným používaním 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 užitia a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacient sa má položiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady soli a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisty angiotenzínu II a diuretiká,

ATC kód: C09DA07

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz je kombinácia antagonistu receptora angiotenzínu II, telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. Telmisartan/hydrochlórtiazid 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 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT2 a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

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.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia renálnym tubulárnym mechanizmom na elektrolytovú reabsorpciu, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s nasledovným zvýšením vylučovaním 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 renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Po podaní hydrochlórtiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6–12 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

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

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

V dvojito zaslepenej kontrolovanej klinickej štúdií (účinnosť vyhodnotená u n=687 pacientov), u pacientov nereagujúcich na kombináciu 80 mg/12,5 mg, bolo preukázané (rozdiely v upravených stredných odchýlkach od základnej hodnoty), že účinok bol postupne znižujúci na krvný tlak pri kombinácii 80 mg/25 mg v porovnaní s následnou liečbou pri kombinácii 80 mg/12,5 mg o 2,7/1,6 mm Hg SKT/DKT). V nadväzujúcej štúdií pri kombinácii 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte znížil (čo viedlo k celkovej redukcii o 11,5/9,9 mm Hg (SKT/DKT)).

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

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

Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

Štúdia ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetes 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.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

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

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

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej 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 ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n=2 954) alebo placebo (n=2 972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky významný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (mieru rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

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

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

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

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

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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

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

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

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

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

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

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95% IS: 1,23 - 1,35) pre BCC a 3,98 (95% IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95% IS: 1,7 - 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 - 4,9) pre používanie vysokých dávok ($\sim 25\,000$ mg) a OR 7,7 (5,7 - 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ($\sim 100\,000$ mg) (pozri aj časť 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim fixnú kombináciu telmisartan/hydrochlórtiazid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre indikáciu hypertenzie (pozri časť 4.2 informácie o použití v pediatrickej populácii).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U zdravých jedincov nemá súbežné podávanie hydrochlórtiazidu a telmisartanu vplyv na farmakokinetiku jednotlivých látok.

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 dávke 40 mg pre obalené tablety a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutického účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B

Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A

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

Distribúcia

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

Hydrochlórtiazid sa v plazme viaže zo 68 % na proteín a jeho zjavný 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 jednorázovej dávke ¹⁴C-značeného telmisartanu, glukuronid predstavuje asi 11 % meranej rádioaktivity v plazme. Izoenzýmy cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlórtiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

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

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

Linearita/nelinearita

Telmisartan: farmakokinetika perorálne podávaného telmisartanu v dávkach nad 20 – 160 mg je nelineárna s vyššími vzostupmi plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) než proporčne so zvyšujúcou sa dávkou.

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Starší ľudia

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

Pohlavie

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

Porucha funkcie obličiek:

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

Porucha funkcie pečene:

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a antagonistmi 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 žľúdočnej sliznice. Léziám na žalúdku možno predísť/zmierniť ich perorálnou suplementáciou soli a skupinovým chovom zvierat. U psov sa pozorovala dilatácia a atrofia obličkových kanálikov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologickej aktivity telmisartanu.

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

U potkanov a myší sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantná klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* a tiež známky karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg, obalené tablety

Jadro tablety:

hydroxid sodný
meglomín
povidón K25 (E1201)
monohydrát laktózy
povidón K30 (E1201)
krospovidón (typ A) (E1202)
bezvodá laktóza
stearát horečnatý (E572)

Obal tablety:

jednotky polyvinylalkoholu (E1203)
polyetylén glykol (E1521)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
monohydrát kyseliny citrónovej (E330)

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg, obalené tablety

Jadro tablety:

hydroxid sodný
meglomín
povidón K25 (E1201)
monohydrát laktózy

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07246-Z1B
Príloha č. 2 k notifikácii o zmene, ev.č.: 2022/00469-Z1A
povidón K30 (E1201)
krospovidón (typ A) (E1202)
bezvodá laktóza
stearát horečnatý (E572)

Obal tablety:

jednotky polyvinylalkoholu (E1203)
polyetylén glykol (E1521)
koloidný oxid kremičitý bezvodý (E551)
monohydrát kyseliny citrónovej (E330)
žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávajúte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/ALU blistre obsahujúce 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg: 58/0216/13-S
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Sandoz 80 mg/25 mg: 58/0217/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. mája 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. júla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2022