

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan/Hydrochlorotiazid FMK 40 mg/12,5 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 49,8 mg monohydrátu laktózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Okrúhle bielo-žlté dvojvrstvové tablety s priemerom približne 9,25 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Telmisartan/Hydrochlorotiazid FMK fixná kombinácia (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu (HCTZ)) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Fixná kombinácia 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 FMK 40 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný telmisartanom 40 mg v monoterapii.

##### 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 Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu FMK 40 mg/12,5 mg raz denne. Telmisartan/Hydrochlorotiazid

FMK 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 FMK u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Tablety Telmisartan/Hydrochlorotiazid FMK 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 FMK 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 ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže HCTZ 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).
- Úporná hypokaliémia, hyperkalcémia.

Súbežné používanie telmisartanu s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### Porucha funkcie pečene

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

Okrem toho sa má telmisartan/HCTZ používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečenným 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/HCTZ.

#### Renovaskulárna hypertenzia

U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis 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

Telmisartan/HCTZ 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/HCTZ pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s telmisartanom/HCTZ 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 solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy sa pred podávaním telmisartanu/HCTZ majú upraviť.

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu 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 s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhávaním 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/HCTZ 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 zväziť sledovanie glukózy v krvi; môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo antidiabetík, ak sú indikované. Počas terapie tiazidmi sa môže prejavovať latentný diabetes mellitus.

Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov sa spájalo s terapiou tiazidovými diuretikami; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v Telmisartane/Hydrochlorotiazide FMK 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 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, 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/HCTZ. Hoci pri telmisartane/HCTZ sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhávanie srdca a diabetes mellitus. S telmisartanom/HCTZ 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/HCTZ 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 hyperparatyroidizmu. 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).

#### Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov - černochovo ako u nečernochovo, 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 HCTZ 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 HCTZ, 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 glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid, sulfónamid môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej tranzitórnej myopii a akútnemu glaukómu 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 lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvažiť okamžitý lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

### Nemelanómová rakovina kože

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

### Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi ziedkavé 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 FMK 80 mg/25 mg sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

### Pomocné látky

#### **Laktóza**

Každá tableta obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

#### **Sodík**

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

## **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 telmisartanu/HCTZ). Súbežné podávanie lítia a telmisartanu/HCTZ 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 HCTZ-telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť účinok HCTZ 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 HCTZ-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/hydrochlórtiazid 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, chlórpromazín, 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.).

Digitalisové glykozidy:

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia podporuje začiatok digitalisom vyvolanej arytmie (pozri časť 4.4).

Digoxín:

Ak sa telmisartan súbežne podával s digoxínom, pozoroval sa medián zvýšenia maximálnej plazmatickej koncentrácie (49 %) a minimálnej koncentrácie (20 %) digoxínu. Pri nasadzovaní, úprave a vysadzovaní telmisartanu monitorujte hladiny digoxínu, aby sa udržali hladiny v terapeutickom 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 aliskirenu 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 opatnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s HCTZ.

Cholestyramín a cholestipolové živice:

Absorpcia HCTZ 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. dehydratovaný 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 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  $AUC_{0-24}$  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 HCTZ zosilnený.

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

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid 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 lieky šetriace vápnik (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 látky (napr. atropín, biperidén): môžu zvýšiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu znížením gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdnenia žalúdka.

Amantadín:

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov zapríčinených amantadínom.

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/HCTZ 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. 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 gravidita diagnostikuje, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je 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 antagonisy receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním HCTz počas gravidity sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochloptiazid prechádza placentou. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku HCTZ 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 trombocytopénia.

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 gravidných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

#### Dojčenie

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

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie telmisartanu/HCTz sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa telmisartan/HCTZ užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

#### Fertilita

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

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Telmisartan/Hydrochlorotiazid FMK môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní telmisartanu/HCTz sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### *Súhrn profilu bezpečnosti*

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



Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný pri telmisartane/HCTZ bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými pri telmisartane samotnom v randomizovaných kontrolovaných skúšaniach zahrňujúcich 1 471 pacientov, ktorí užívali telmisartan plus HCTZ (835) alebo telmisartan samotný (636). 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 skúšaniach 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 skúšaniach neukázali, sa môžu vyskytnúť počas liečby Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom FMK.

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.

#### Infekcie a nákazy

Zriedkavé: Bronchitída, faryngitída, sinusitída

#### Poruchy imunitného systému:

Zriedkavé: Exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus<sup>1</sup>

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Hypokaliémia

Zriedkavé: Hyperurikémia, hyponatriémia

#### Psychické poruchy

Menej časté: Úzkosť

Zriedkavé: Depresia

#### Poruchy nervového systému

Časté: Závrat

Menej časté: Synkopa, parestézia

Zriedkavé: Nespavosť, poruchy spánku

#### Poruchy oka

Zriedkavé: Porucha zraku, rozmazané videnie

#### Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: Vertigo

#### Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Tachykardia, arytmie

#### Poruchy ciev

Menej časté: Hypotenzia, ortostatická hypotenzia

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Dyspnoe

Zriedkavé: Ťažkosti s dýchaním (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: Hnačka, sucho v ústach, plynatosť

Zriedkavé: Bolest' brucha, zápcha, dyspepsia, vracanie, gastritída

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene<sup>2</sup>

#### 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: Bolest' chrbta, svalové kŕče, myalgia

Zriedkavé: Bolest' kĺbov, ochromenie svalov, bolesť v končatinách

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: Erektálna dysfunkcia

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: Bolest' 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 pečeňové enzýmy

1: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

2: Ďalší popis, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

#### Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

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

#### Telmisartan

Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo, ako aj telmisartan, s rovnakou 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 50-ročnými či staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

#### Infekcie a nákazy

Menej časté: Infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest vrátane cystitíd

Zriedkavé: Sepsa vrátane smrteľných následkov<sup>3</sup>

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Menej časté: Anémia

Zriedkavé: Eozinofília, trombocytopenia

#### Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Precitlivenosť, anafylaktické reakcie

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Hyperkaliémia  
Zriedkavé: Hypoglykémia (u diabetických pacientov)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Bradykardia

Poruchy nervového systému

Zriedkavé: Somnolencia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Kašeľ  
Veľmi zriedkavé: Intersticiálne ochorenie pľúc<sup>3</sup>

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: Ďalší popis, pozri časť „Popis vybraných nežiaducich reakcií“

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid 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 hydrochlórtiazidu zahŕňajú:

Infekcie a nákazy

Neznáme: Zápal slinnej žľazy

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme: Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: Trombocytopénia (niekedy s purpurou)  
Neznáme: Aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza

Poruchy imunitného systému

Neznáme: Anafylaktická reakcia, precitlivenosť

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: Diabetes mellitus nedostatočne kontrolovateľný

#### Poruchy metabolizmu a výživy

Časté:	Hypomagneziémia
Zriedkavé:	Hyperkalciémia
Veľmi zriedkavé:	Hypochloremická alkalóza
Neznáme:	Anorexia, znížená chuť do jedla, nerovnováha elektrolytov, hypercholesterolémia, hyperglykémia, hypovolémia

#### Psychické poruchy

Neznáme:	Nepokoj
----------	---------

#### Poruchy nervového systému

Zriedkavé:	Bolesť hlavy
Neznáme:	Točenie hlavy

#### Poruchy oka

Neznáme:	Xantopsia, 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:	Hepatoceľulárna 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
----------	---

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme:	Pyrexia
----------	---------

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme:	Zvýšené triglyceridy
----------	----------------------

#### *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

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 HCTZ 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 HCTZ 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 digitalisových glykozidov alebo niektorých antiarytmik.

#### Liečba:

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času použitia 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 FMK 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/Hydrochlorotiazid FMK podávaný raz denne poskytuje účinné a plynulé zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutického dávkovania.

#### Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonist receptoru angiotenzínu II typu 1 (AT1). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtyp receptoru 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 AT<sub>2</sub> a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzinom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov. Dávka 80 mg telmisartanu podávaná zdravým dobrovoľníkom takmer úplne inhibuje zvýšenie tlaku krvi vyvolané angiotenzinom II. Inhibičný účinok sa zachová počas 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Hydrochloptiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretik ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia na renálne tubulárne mechanizmy elektrolytovej reabsorpcie, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s následnou zvýšenou stratou draslíka a bikarbonátov močom a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmito diuretikami, a to pravdepodobne v dôsledku inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlórtiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a vrchol dosahuje okolo 4 hodín, účinok trvá približne 6 – 12 hodín.

#### Farmkodynamická účinnosť 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 lisinoprilom).

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.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### 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= 8576) 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 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 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 % IS 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaradovacie 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 % IS 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 % IS 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (mieru 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 18 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“.

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 aliskirenu 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 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 morbidita a mortality.

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 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej 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 Telmisartanom/Hydrochlorotiazidom FMK vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U zdravých jedincov nemá súbežné podávanie HCTZ 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 redukciami 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.



Hydrochlórtiazid: Po perorálnom podaní Telmisartanu/Hydrochlorotiazidu FMK sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0–3,0 hodinách po podaní. Vychádzajú z kumulatívnej renálnej exkrécie HCTZ 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 jednotlivej dávke <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 ako nezmenená látka. Renálny klírens je okolo 250–300 ml/min. Terminálny polčas vylučovania hydrochlórtiazidu je 10–15 hodín.

#### Linearita/nelinearita

Telmisartan:

Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna po dávkach 20–160 mg s väčším než proporčným zvýšením plazmatických koncentrácií ( $C_{max}$  a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami.

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

#### Farmakokinetika v špeciálnych poskupinách populácie

##### 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 skúšaní 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 HCTZ 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 so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania HCTZ. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol polčas vylučovania HCTz 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 HCTZ 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 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 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 myši sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantná klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* a tiež známky karcinogenity. Štúdie s HCTZ ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Avšak značné skúsenosti s HCTZ u ľudí neukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšením neoplaziem.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)  
povidón K25 (E1201)  
krosopovidón (E1202)  
stearát horečnatý (E572)  
meglumín  
hydroxid sodný (E524)  
monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza (460)  
hypromelóza (hydroxypropylcelulóza) (E464)  
karboxymetylškrob A, sodná soľ  
žltý oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek si nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Je dostupný v Al/Al blistroch obsahujúcich 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 56, 84, 90, 90x1, 98, 100, 112, 126, 140, 154, 168, 182, 196 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Farmak International Sp. z o.o.  
Aleja Jana Pawła II 22  
00-133 Varšava  
Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0413/13-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. októbra 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. mája 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2023