

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 40 mg/12,5 mg tablety
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/12,5 mg tablety
Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka 80 mg/25 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 40 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.
Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

40 mg/12,5 mg tablety: svetloružové, mramorované, oválne bikonvexné tablety s označením L1 na jednej strane, rozmery tablety: dĺžka približne 14 mm.

80 mg/12,5 mg tablety: svetlooranžové, mramorované, oválne bikonvexné tablety s označením L2 na jednej strane, rozmery tablety: dĺžka približne 17 mm.

80 mg/25 mg tablety: svetlohnedožlté, mramorované, oválne bikonvexné tablety s označením L3 na jednej strane, rozmery tablety: dĺžka približne 17 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

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

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka fixná kombinácia dávok (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) je určená dospelým, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Telmisartan/Hydrochlorotiazidom Krka 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) alebo dospelým, ktorí boli predtým stabilizovaní telmisartanom a hydrochlórtiazidom podávanými samostatne.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené, ale nenaznačujú nežiaduce účinky na obličky a úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú.

Odporúča sa pravidelné sledovanie funkcie obličiek (pozri časť 4.4). Z dôvodu zložky hydrochlórtiazidu je táto fixná kombinácia kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene

Pacientom s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka podávať opatrne. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg telmisartanu raz denne. Táto fixná kombinácia je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Tiazidy sa u pacientov s poruchou funkcie pečene majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Telmisartan/Hydrochlorotiazidu Krka u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa neodporúča u detí a dospievajúcich.

Spôsob podávania

Tablety Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa prehltnúť celé a zapiť tekutinou. Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Opatrenia potrebné pri zaobchádzaní alebo podávaní lieku

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

4.3 Kontraindikácie

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

Súbežné užívanie telmisartan/hydrochlórtiazidu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

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

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/hydrochlórtiazid sa nesmie podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou 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/hydrochlórtiazid používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. U pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s telmisartan/hydrochlórtiazidom.

Renovaskulárna hypertenzia

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

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Telmisartan/hydrochlórtiazid sa nesmie používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním telmisartanu/hydrochlórtiazidu pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s telmisartanom/hydrochlórtiazidom sú u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek malé, preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej. U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže objaviť azotémia súvisiaca s tiazidovými diuretikami.

Telmisartan sa z krvi neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný.

Pacienti s depléciou objemu a/alebo sodíka

U pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka následkom silnej diuretickej liečby, diétného obmedzenia soli, hnačky alebo vracania, najmä po prvej dávke môže vzniknúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy, najmä deplécia objemu a/alebo sodíka, sa majú upraviť pred podávaním Telmisartan/Hydrochlorotiazidu Krka.

Pri používaní hydrochlórtiazidu sa pozorovali ojedinelé prípady hyponatriémie sprevádzanej neurologickými príznakmi (nauzea, progresívna dezorientácia, apatia).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

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

Ostatné stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisia predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyháváním srdca alebo základným ochorením obličiek vrátane stenózy renálnej artérie), sa liečba liekmi ovplyvňujúcimi tento systém spájala s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteroidizmus

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

Stenóza aortálnej a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

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

Nerovnováha elektrolytov

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

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

- Hypokaliémia

Hoci sa pri užívaní tiazidových diuretík môže vyvinúť hypokaliémia, súbežná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikom vyvolanú hypokaliémiu. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s výraznou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Naopak, následkom antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT_1) telmisartanom, zložkou tohto lieku, sa môže vyskytnúť hyperkaliémia.

Hoci sa pri telmisartan/hydrochlórtiazide nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vzniku hyperkaliémie zahŕňajú renálnu insuficienciu a/alebo zlyhávanie srdca a diabetes mellitus. Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka majú podávať opatrne spolu s telmisartan/hydrochlórtiazidom (pozri časť 4.5).

- Hypochloremická alkalóza

Nedostatok chloridov je spravidla mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

- **Hyperkalciémia**

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

- **Hypomagneziémia**

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

Sodík

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

Etnické rozdiely

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

Ischemická choroba srdca

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

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s touto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, sa hlásila exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Pri tiazidových diuretikách sa hlásili prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podávanie diuretík považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid, ako sulfónamid, môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť až k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je prerušenie podávania hydrochlórtiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že vnútroočný tlak je aj naďalej nekontrolovaný, bude možno potrebné zvážiť okamžitý lekárske alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať predchádzajúcu alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (*Danish National Cancer Registry*) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (*non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (*basal cell carcinoma*, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (*squamous cell carcinoma*, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (HCTZ, pozri časť 4.8). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky hydrochlórtiazidu (HCTZ).

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

Akútna respiračná toxicita

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

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených blokátormi receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po prerušení liečby blokátorom receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má ukončiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií lítia v sére a toxicita. Boli hlásené aj zriedkavé prípady s blokátormi receptorov angiotenzínu II (vrátane telmisartan/hydrochlórtiazidu). Súbežné podávanie lítia a telmisartan/hydrochlórtiazidu sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa dôkladné sledovanie sérových hladín lítia počas súbežného používania.

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

Ak sú tieto liečivá predpísané spolu s kombináciou hydrochlórtiazid/telmisartan, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto liečivá môžu zosilniť účinok hydrochlórtiazidu na sérový draslík (pozri časť 4.4).

Jódové kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho funkčného zlyhania obličiek, a to najmä pri použití vysokých dávok jódových kontrastných látok. Pred podaním jódovej kontrastnej látky sa vyžaduje rehydratácia.

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

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

Liečivá ovplyvnené poruchami sérového draslíka

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

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

Náprstníkové glykozidy

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

Digoxín

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

Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zosilniť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

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

Antidiabetiká (perorálne liečivá a inzulín)

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

Metformín

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

Cholestyramín a kolestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidové protizápalové lieky (*Non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID)

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

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

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

Presorické amíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín)

Účinok nedepolarizujúcich relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom zosilnený.

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

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

Soli vápnika

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

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemizujúci účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zosilnený.

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

Amantadín

Tiazidy môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov spôsobených amantadínom.

Cytotoxické liečivá (napr. cyklofosfamid, metotrexát)

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

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné lieky môžu zosilniť hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín. Okrem toho môže byť ortostatická hypotenzia zvýraznená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití telmisartan/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 preukázané; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Keďže neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku pri blokátoroch receptorov angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Ak nie je pokračovanie liečby blokátormi receptorov angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri použití v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba

blokátormi receptorov angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi receptorov 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 blokátorov receptorov angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptorov angiotenzínu II majú byť starostlivo sledovaní pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

S užívaním hydrochlórtiazidu počas gravidity sú len obmedzené skúsenosti, obzvlášť počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetoplacentárnu perfúziu a môže spôsobiť účinky na plod a novorodenca ako sú ikterus, porucha rovnováhy elektrolytov a trombocytopénia.

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

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

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o užívaní telmisartan/hydrochlórtiazidu počas dojčenia, telmisartan/hydrochlórtiazid sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca a predčasne narodeného dieťaťa.

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

Užívanie telmisartan/hydrochlórtiazidu sa neodporúča počas dojčenia.

Ak sa telmisartan/hydrochlórtiazid užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie fertility u ľudí s fixnou kombináciou dávok ani s jednotlivými zložkami. V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky telmisartanu a hydrochlórtiazidu na fertilitu samcov a samíc.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní antihypertenznej liečby, ako je telmisartan/hydrochlórtiazid, sa môže občas vyskytnúť závrat, synkopa alebo vertigo.

Ak sa u pacientov vyskytnú tieto nežiaduce udalosti, majú sa vyhnúť potenciálne nebezpečným úlohám, ako je vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých klinických skúšaniach a vyskytujúce sa častejšie ($p \leq 0,05$) pri kombinácii telmisartan/hydrochlórtiazid ako pri placebe sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, o ktorých je známe, že sa vyskytli pri každom liečive podávanom samostatne, ale neboli pozorované v klinických skúšaniach, sa môžu vyskytnúť aj počas liečby telmisartanom/hydrochlórtiazidom.

Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené pri jednotlivých zložkách kombinácie, môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami pri Telmisartan/Hydrochlorotiazide Krka, a to aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaniach s týmto liekom.

Nežiaduce reakcie boli zoradené podľa frekvencie výskytu za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

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

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) z placebom kontrolovaných skúšaní a skúseností po uvedení lieku na trh

MedDRA triedy orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		Telmisartan/hydrochlórtiazid	Telmisartan ^a	Hydrochlórtiazid
Infekcie a nákazy	sepsa vrátane smrteľných následkov		zriedkavé ²	
	bronchitída	zriedkavé		
	faryngitída	zriedkavé		
	sinusitída	zriedkavé		
	infekcia horných dýchacích ciest		menej časté	
	infekcia močových ciest		menej časté	
	cystitída		menej časté	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)			neznáme ²
	anémia		menej časté	

Poruchy krvi a lymfatického systému	eozinofília		zriedkavé	
	trombocytopenia		zriedkavé	zriedkavé
	trombocytopenická purpura			zriedkavé
	aplastická anémia			neznáme
	hemolytická anémia			veľmi zriedkavé
	zlyhanie kostnej drene			veľmi zriedkavé
	leukopénia			veľmi zriedkavé
	agranulocytóza			veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	anafylaktická reakcia		zriedkavé	
	precitlivenosť		zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypokaliémia	menej časté		veľmi časté
	hyperurikémia	zriedkavé		časté
	hyponatriémia	zriedkavé	zriedkavé	časté
	hyperkaliémia		menej časté	
	hypoglykémia (u diabetikov)		zriedkavé	
	hypomagneziémia			časté
	hyperkalciémia			zriedkavé
	hypochloremická alkalóza			veľmi zriedkavé
	znížená chuť do jedla			časté
	hyperlipidémia			veľmi časté
	hyperglykémia			zriedkavé
	diabetes mellitus nedostatočná kontrola			zriedkavé
Psychické poruchy	úzkosť	menej časté	zriedkavé	
	depresia	zriedkavé	menej časté	zriedkavé
	nespavosť	zriedkavé	menej časté	
	poruchy spánku	zriedkavé		zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat	časté		zriedkavé
	synkopa	menej časté	menej časté	
	parestézia	menej časté		zriedkavé
	somnolencia		zriedkavé	
	bolesť hlavy			zriedkavé
Poruchy oka	porucha zraku	zriedkavé	zriedkavé	zriedkavé
	rozmazané videnie	zriedkavé		
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom			neznáme
	choroidálna efúzia			neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	vertigo	menej časté	menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	tachykardia	menej časté	zriedkavé	
	arytmie	menej časté		zriedkavé
	bradykardia		menej časté	
Poruchy ciev	hypotenzia	menej časté	menej časté	

	ortostatická hypotenzia	menej časté	menej časté	časté
	nekrotizujúca vaskulitída			veľmi zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dyspnoe	menej časté	menej časté	
	ťažkosti s dýchaním	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pneumonitída	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	pľúcny edém	zriedkavé		veľmi zriedkavé
	kašeľ		menej časté	
	intersticiálne ochorenie pľúc		veľmi zriedkavé ^{1,2}	
	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)			veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka	menej časté	menej časté	časté
	sucho v ústach	menej časté	zriedkavé	
	plynatosť	menej časté	menej časté	
	bolesť brucha	zriedkavé	menej časté	
	zápcha	zriedkavé		zriedkavé
	dyspepsia	zriedkavé	menej časté	
	vracanie	zriedkavé	menej časté	časté
	gastritída	zriedkavé		
	abdominálny diskomfort		zriedkavé	zriedkavé
	nauzea			časté
	pankreatitída			veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene	zriedkavé ²	zriedkavé ²	
	žltáčka			zriedkavé
	cholestáza			zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém (vrátane smrteľných následkov)	zriedkavé	zriedkavé	
	erytém	zriedkavé	zriedkavé	
	pruritus	zriedkavé	menej časté	
	vyrážka	zriedkavé	menej časté	časté
	nadmerné potenie	zriedkavé	menej časté	
	urtikária	zriedkavé	zriedkavé	časté
	ekzém		zriedkavé	
	lieková vyrážka		zriedkavé	
	toxická kožná vyrážka		zriedkavé	
	syndróm podobný lupusu			veľmi zriedkavé
	fotosenzitívna reakcia			zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza			veľmi zriedkavé
	multiformný erytém			neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	menej časté	menej časté	
	svalové kŕče (kŕče v nohách)	menej časté	menej časté	neznáme
	myalgia	menej časté	menej časté	

	artralgia	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť v končatinách (bolesť nôh)	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť šliach (príznaky podobné zápalu šliach)		zriedkavé	
	systémový lupus erythematosus	zriedkavé ¹		veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	porucha funkcie obličiek		menej časté	neznáme
	akútne zlyhanie obličiek		menej časté	menej časté
	glukozúria			zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erекtilná dysfunkcia	menej časté		časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v hrudníku	menej časté	menej časté	
	ochorenie podobné chrípke	zriedkavé	zriedkavé	
	bolesť	zriedkavé		
	asténia (slabosť)		menej časté	neznáme
	pyrexia			neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená kyselina močová v krvi	menej časté	zriedkavé	
	zvýšený kreatinín v krvi	zriedkavé	menej časté	
	zvýšená kreatíninfosfokináza v krvi	zriedkavé	zriedkavé	
	zvýšené pečeňové enzýmy	zriedkavé	zriedkavé	
	znížený hemoglobín		zriedkavé	

¹ Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

² Ďalšie informácie pozri v odsekoch nižšie.

^a Nežiaduce reakcie sa vyskytli s rovnakou frekvenciou u pacientov užívajúcich placebo ako aj telmisartan. Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných skúšaní. Nežiaduce reakcie uvedené vyššie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom, pacientmi 50-ročnými alebo staršími s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

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

Sepsa

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

Intersticiálne ochorenie pľúc

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

Nemelanómová rakovina kože

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

Intestinálny angioedém

Prípady intestinálneho angioedému boli hlásené po užívaní blokátorov receptorov angiotenzínu II (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Príznaky

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

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemofiltráciou a nie je dialyzovateľný. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užitia a závažnosti príznakov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka. Aktívne uhlie môže byť užitočné pri liečbe predávkovania. Majú sa často sledovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak sa objaví hypotenzia, pacienta treba uložiť do polohy na chrbte a urýchlene podať náhrady solí a objemu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Blokátory receptorov angiotenzínu II (ARB) a diuretiká;
ATC kód: C09DA07.

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

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický blokátor receptorov angiotenzínu II subtyp 1 (AT₁). Telmisartan s veľmi vysokou afinitou vytesňuje angiotenzín II z jeho väzbového miesta na subtyp

receptorov AT₁, ktorý je zodpovedný za známe účinky angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptoroch. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptory. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane subtypu AT₂ ani ďalším menej špecifikovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

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

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík nie je úplne objasnený. Tiazidy účinkujú na mechanizmy reabsorpcie elektrolytov renálnych tubulov, priamo zvyšujú exkréciu sodíka a chloridov v približne rovnakých množstvách. Diuretický účinok hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje sekréciu aldosterónu s následným zvýšením vylučovania draslíka a bikarbonátu močom a znížením sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojenej s týmto diuretikom, a to pravdepodobne inhibíciou systému renín-angiotenzín-aldosterón. Po podaní hydrochlórtiazidu sa začiatok diurézy objaví do 2 hodín a maximum účinku sa dosahuje okolo 4 hodín, účinok pretrváva približne 6 – 12 hodín.

Farmakodynamické účinky

Liečba esenciálnej hypertenzie

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

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

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

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Prevenencia kardiovaskulárnych ochorení

ONTARGET štúdia (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in *C*ombination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárne výsledky u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s predchádzajúcou ischemickou chorobou srdca, mozgovou príhodou, TIA, periférnym arteriálnym ochorením alebo diabetom mellitus 2. typu s preukázaným poškodením cieľového orgánu (napr. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro- alebo mikroalbuminúria), čo je riziková populácia pre kardiovaskulárne udalosti.

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

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

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

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala podobné zaradovacie kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti netolerujúci inhibitory ACE do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2 954) alebo placebo (n = 2 972), oba boli podávané navyše k štandardnej liečbe. Sledovanie trvalo v priemere 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiadny štatisticky významný rozdiel v incidencii primárnych kompozitných cieľových ukazovateľoch (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia z dôvodu kongestívneho zlyhávania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Zistil sa prínos telmisartanu v porovnaní s placebom v predšpecifikovaných sekundárnych kompozitných ukazovateľoch: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00; p = 0,048)]. Nepreukázal sa žiaden prínos v kardiovaskulárnej mortalite (miera rizika 1,03; 95 % CI 0,85 – 1,24).

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

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

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

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Podrobnejšie informácie pozri vyššie v časti „Prevencia kardiovaskulárných ochorení“.

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

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

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

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

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

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi hydrochlórtiazidom 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 hydrochlórtiazidu ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením hydrochlórtiazidu: 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 telmisartan/hydrochlórtiazid vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Telmisartan

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

Hydrochlórtiazid

Po perorálnom podaní fixnej kombinácie dávok sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu dosahujú približne po 1,0 – 3,0 hodinách od podania. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť približne 60 %.

Distribúcia

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

Hydrochlórtiazid sa viaže na proteíny plazmy zo 64 % a jeho zdanlivý distribučný objem je $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednotlivkej dávke ^{14}C značeného telmisartanu predstavuje glukuronid asi 11 % nameranej rádioaktivity v plazme.

Izoenzy my cytochrómu P450 nie sú zapojené do metabolizmu telmisartanu.

Hydrochlórtiazid sa u ľudí nemetabolizuje.

Eliminácia

Telmisartan

Po intravenóznom alebo perorálnom podaní ^{14}C značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (> 97 %) vylúčila v stolici biliárnou exkréciou. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je > 1 500 ml/min. Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer výhradne ako nezmenené liečivo močom. Približne 60 % perorálne podanej dávky sa vylúči v priebehu 48 hodín. Renálny klírens je približne 250 – 300 ml/min. Terminálny eliminačný polčas hydrochlórtiazidu je 10 – 15 hodín.

Linearita/nelinearita

Telmisartan

Farmakokinetika perorálne podaného telmisartanu je nelineárna pri dávkach od 20 – 160 mg s väčším ako proporcionálnym zvýšením plazmatických koncentrácií (C_{max} a AUC) pri zvyšujúcich sa dávkach.

Po opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nekumuluje v plazme

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika v špecifických populáciách

Starší ľudia

U starších a mladších pacientov 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 odpovede krvného tlaku alebo väčší výskyt ortostatickej hypotenzie. Nie je potrebná úprava dávky. U žien bola náchylnosť k vyšším plazmatickým koncentráciám hydrochlórtiazidu ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s renálnou insuficienciou podstupujúcich dialýzu sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa u ľudí s renálnou insuficienciou vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny a nie je možné ho odstrániť dialýzou. Polčas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rýchlosť eliminácie hydrochlórtiazidu znížená. V typickej štúdií s pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min bol polčas eliminácie hydrochlórtiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je polčas eliminácie približne 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

V predklinických štúdiách bezpečnosti so súbežným podávaním telmisartanu a hydrochlórtiazidu normotenzným potkanom a psom, dávky porovnateľné s klinickými terapeutickými dávkami nevyvolali iné ďalšie nálezy ako pri podávaní jednotlivých liečiv samostatne. Pozorované toxikologické nálezy pravdepodobne nie sú relevantné pri terapeutickom použití u ľudí.

Toxikologické nálezy tiež dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a blokátormi receptorov angiotenzínu II boli: pokles parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny v krvi a kreatinín), zvýšená plazmatická renínová aktivita, hypertrofia/hyperplázia juxtaglomerulárnych buniek a poškodenie žalúdočnej sliznice. Gastrickým léziám bolo možné predísť/zmierniť ich perorálne doplnením solí a skupinovým chovom zvierat. Pri psoch sa pozorovala dilatácia a atrofia renálnych tubulov. Tieto nálezy sa považujú za následok farmakologických účinkov telmisartanu.

Nepozorovali sa žiadne účinky telmisartanu na samčiu alebo samičiu fertilitu.

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

U potkanov a myší sa po podávaní telmisartanu nezistili dôkazy mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* ani dôkazy karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých experimentálnych modeloch. Možný fetotoxický potenciál kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid, pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

povidón K30
hydroxid sodný
manitol
mikrokryštalická celulóza
meglumín
sodná soľ kroskarmelózy
stearyl-fumarát sodný
koloidný oxid kremičitý bezvodý
červený oxid železitý (E172) – iba pre 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg tablety
žltý oxid železitý (E172) – iba pre 80 mg/12,5 mg a 80 mg/25 mg tablety

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Telmisartan/Hydrochlorotiazid Krka sa má uchovávať v uzavretom blistri kvôli hygroskopickým vlastnostiam tabliet. Tablety sa majú vyberať z blistra krátko pred podaním.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

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

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026

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