

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Telmark Plus 80 mg/12,5 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 499,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Bikonvexné dvojvrstvové tablety kapsulovitého tvaru bez filmové obalu, veľkosti $19,2 \pm 0,2 \times 8,7 \pm 0,2$ mm, pričom vrstva hydrochlórtiazidu je biela až šedo-biela s vyrazeným „424“ a vrstva telmisartanu je mramorová oranžová až červenohnedá, bez označenia. Vrstva hydrochlórtiazidu môže obsahovať červenohnedé fliačiky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Fixná kombinácia dávky Telmarku Plus 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre pacientov, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Telmark Plus sa má podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne 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.

- Telmark Plus 80 mg/12,5 mg sa môže podávať pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný 80 mg telmisartanu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

Telmark Plus sa nemá podávať pacientom s poruchou funkcie pečene, keďže nie je možné zabezpečiť kombináciu 40 mg/12,5 mg. Telmark Plus nie je indikovaný pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Starší ľudia

Úprava dávky nie je potrebná.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Telmarku Plus u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

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

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Telmark Plus sa má uchovávať v uzavretom blistri pre hygroskopické vlastnosti 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 látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlórtiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov).
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a obštrukčné poruchy žľových ciest.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min).
- Úporná hypokaliémia, hyperkalciémia.

Súbežné používanie telmisartanu s liekmi obsahujúcimi aliskiren 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

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

Telmark Plus sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žľovými poruchami alebo ťažkou pečennou nedostatočnosťou (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má Telmark Plus 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 Telmarkom Plus.

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

Telmark Plus sa nemá používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) (pozri časť 4.3). Nie sú žiadne skúsenosti s podávaním Telmarku Plus pacientom s nedávnou transplantáciou obličky. Skúsenosti s Telmarkom Plus 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 Telmarku Plus majú upraviť.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie ACE inhibítorov, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím ACE inhibítorov, 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 zlyhaním alebo základným ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie), sa pri liečbe liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, spája 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 Telmarku Plus sa preto neodporúča.

Stenóza aorty a mitrálnnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

Metabolické a endokrinné účinky

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

S terapiou tiazidovými diuretikami je spojené zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v Telmarku Plus 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, aj tu sa má vo vhodných intervaloch uskutočniť pravidelné stanovenie sérových elektrolytov.

Tiazidy, vrátane hydrochlórtiazid, môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi tejto nerovnováhy sú sucho v ústach, smäd, asténia, apatia, ospalosť, únava, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia a gastrointestinálne poruchy ako je nauzea alebo vracanie (pozri 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 terapiou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5).

- Hyperkaliémia

Na druhej strane, sa môže z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT₁) telmisartanom, zložkou Telmarku Plus, vyskytnúť hyperkaliémia. Hoci sa pri Telmarku Plus nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S Telmarkom Plus 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 Telmark Plus znižuje alebo predchádza diuretikami vyvolanú hyponatriémiu. 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 príštítnych teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- Hypomagneziémia

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

Monohydrát laktózy

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných antagonistoch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti, ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt nízkoreninových stavov v populácii pacientov čiernej pleti 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 precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie precitlivenosti alebo s bronchiálnou astmou, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretík, vrátane hydrochlórtiazidu, sa hlásilo zhoršenie 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

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou vizuálneho poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a bežne 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 lekársky alebo chirurgický zásah. Rizikové faktory pre vývin akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať alergiu na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze.

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). 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 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, Telmarku Plus 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 antagonistami 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 vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť 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. Zriedkavo sa hlásili prípady s antagonistami receptora angiotenzínu II (vrátane Telmarku Plus). Súbežné podávanie lítia a Telmarku Plus sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa súbežného podávania dôkladné sledovanie sérových hladín lítia.

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

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

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

Ak sú tieto lieky predpísané s kombináciou hydrochlórtiazid-telmisartan, odporúča sa sledovanie plazmatickej 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 Telmark Plus podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvnené poruchami sérového draslíka (digitalisové glykozidy, antiarytmiká) a liekmi vyvolávajúcimi *torsade de pointes* (čo zahŕňajú niektoré antiarytmiká), odporúča sa pravidelné sledovanie sérového draslíka a EKG, hypokaliémia je preddispozičný 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, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- iné (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i. v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, terfenadín, vinkamín i. v.).

Digitalisové glykozidy

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

Digoxín

Pri súbežnom podaní telmisartanu s digoxínom sa pozoroval 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 ACE inhibítorov, 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 opatrnosťou: riziko laktátovej acidózy vyvolané možným funkčným zlyhaním obličiek má súvislosť s hydrochlorotiazidom.

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

Nesteroidné protizápalové lieky

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

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

V jednej štúdii 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. tubokurarín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom potenciovaný.

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

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

Soli vápnika

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

Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu sa môže tiazidmi zvýšiť.

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 potenciovať ich myelosupresívne

účinky.

Na základe ich farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledovné 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 Telmarku Plus 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 preukázateľné; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku antagonistov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu 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 to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (zníženú funkciu obličiek, oligohydramnión, retardáciu osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu). (Pozri časť 5.3). Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom antagonistov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II sa majú starostlivo sledovať na 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. Vychádzajúc z farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu môže jeho užívanie počas druhého a tretieho trimestra znížiť fetálnu a placentovú perfúziu a môže mať následky na plod a novorodenca, ako je ikterus, porucha elektrolytickej rovnováhy a trombocytopenia.

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

Hydrochlórtiazidsa nemá používať pri esenciálnej hypertenzii gravidných žien s výnimkou zriedkavých prípadov, kedy sa nedá použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Keďže nie sú dostupné informácie o používaní Telmarku Plus počas dojčenia, užívanie Telmarku Plus 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 ľudského materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu utlmiť tvorbu mlieka. Užívanie Telmarku Plus sa počas dojčenia neodporúča. Ak sa Telmark Plus užíva počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

Fertilita

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

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Telmark Plus môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní Telmarku Plus sa občas môže vyskytnúť závrat alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky**Súhrn profilu bezpečnosti**

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

Celkový výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaných s Telmarkom Plus bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými so samotným telmisartanom v randomizovaných, kontrolovaných skúšaniach s 1 471 pacientmi, ktorí náhodne dostávali telmisartan s hydrochlórtiazidom (835) alebo samotný telmisartan (636). Nežiaduce reakcie súvisiace s dávkou sa nestanovili a nebola preukázaná ani súvislosť s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov.

Tabuľkový zoznam 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, ktoré sa vyskytli s každou zložkou podávanou samostatne, ale ktoré sa neukázali v klinických skúšaniach sa môžu vyskytnúť počas liečby Telmarkom Plus.

Nežiaduce reakcie boli vyhodnotené podľa výskytu použitím nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

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

Infekcie a nákazy	
Zriedkavé	Bronchitída, faryngitída, sinusitída
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Exacerbácia alebo aktivácia systémového lupusu erythematosus ¹
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	Insomnia, poruchy spánku
Poruchy oka	
Zriedkavé	Porucha zraku, rozmazané videnie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4).

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

1: Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

2: Ďalší popis si, prosím, pozrite v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Dodatočné informácie o jednotlivých zložkách

Nežiaduce reakcie prevažne zaznamenané pri jednotlivých zložkách môžu byť potenciálne nežiaduce reakcie Telmarku Plus, aj keď sa nepozorovali v klinických skúškach tohto lieku.

Telmisartan

Nežiaduce reakcie sa prejavili 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 skúškach. Nasledovný 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 ³
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	Anémia

Zriedkavé	Eozinofília, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Hypersenzitivita, 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 ³
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Zriedkavé	Žalúdočné ťažkosti
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Zriedkavé	Ekzém, lieková vyrážka, toxická kožná vyrážka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Zriedkavé	Artróza, bolesť šliach
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 si, prosím, pozrite v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Hydrochlórtiazid

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

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

Infekcie a nákazy	
Neznáme	Zápal slinnej žľazy
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Trombocytopenia (niekedy s purpurou)
Neznáme	Aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Anafylaktická reakcia, precitlivosť
Poruchy endokrinného systému	
Neznáme	Diabetes mellitus nedostatočne kontrolovateľný
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Hypermagneziémia
Zriedkavé	Hyperkalciémia
Veľmi zriedkavé	Hypochloremická acidóza
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, akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
Poruchy ciev	
Neznáme	Nekrotizujúca vaskulitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Nauzea
Neznáme	Pankreatitída, žalúdočné ťažkosti
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Hepatocelulárna žltáčka, cholestatická žltáčka
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
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Popis vybraných nežiaducich reakciíAbnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Mnohé prípady abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene sa na základe skúseností po uvedení lieku na trh 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).

Intestinálny angioedém

Po použití antagonistov receptorov angiotenzínu II boli hlásené prípady intestinálneho angioedému (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

Dostupné sú len obmedzené informácie týkajúce sa predávkovania telmisartanom u ľudí. Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Stupeň odstránenia hydrochlórtiazidu hemodialýzou sa nestanovil.

Príznaky

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

Liečba

Telmisartan sa neodstraňuje hemodialýzou. Pacient musí byť starostlivo monitorovaný a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba závisí od času užívania a závažnosti symptómov. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo 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

Telmark Plus 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. Telmark Plus podávaný raz denne poskytuje účinné a pravidelné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutickej dávky.

Mechanizmus účinku:

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II subtypu 1 (AT₁). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtype receptora AT₁, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT₁ receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT₁ receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom, vrátane AT₂ a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého hladiny sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické hladiny aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

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

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum. Mechanizmus antihypertenzného účinku tiazidových diuretík ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia renálnym tubulárnym mechanizmom na elektrolytovú reabsorpciu, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s nasledovným zvýšením vylučovaním močového draslíka a bikarbonátu a znižovaním sérového draslíka. Súbežné podávanie s telmisartanom vedie k zvráteniu straty draslíka spojeného s týmito diuretikami, a to cez predpokladanú blokádu 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.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba esenciálnej hypertenzie

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

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

Kardiovaskulárna prevencia

ONTARGET štúdia (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinácie telmisartanu s ramiprilom v kardiovaskulárnych ukazovateľoch u 25 620 pacientov vo veku 55 rokov alebo starších s anamnézou koronárneho ochorenia srdca, mozgovej príhody, periférneho vaskulárneho ochorenia alebo diabetu mellitus 2. typu sprevádzaného známami poškodenia cieľového orgánu (t. j. retinopatia, hypertrofia ľavej komory, makro- alebo mikroalbuminúria), ktoré predstavujú širokú populáciu pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z troch nasledujúcich terapeutických skupín: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) alebo kombinácia telmisartanu 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a boli následne sledovaní v trvaní priemerne 4,5 roka.

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

a 11,8 % u pacientov liečených ramiprilom.

U telmisartanu sa zistila účinnosť porovnateľná s ramiprilom v predšpecifikovanom sekundárnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda bez následkov smrti [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (noninferiorita) = 0,0004], čo je primárny koncový ukazovateľ v referenčnej štúdii HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), ktorá skúmala účinky ramiprilu v porovnaní s placebom.

Do štúdie TRANSCEND, ktorá mala inak podobné zaraďovacie kritériá ako štúdia ONRATGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg (n = 2954) alebo placebo (n = 2972), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky významný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)].

Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (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 sa častejšie hlásila pri telmisartane.

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

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

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

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

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.

Inhibitory 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 inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu 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 morbidita a mortality.

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

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s telmisartanom/HCTZ vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2)

Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi hydrochlórtiazidom (HCTZ) a nemelanómovou rakovinou kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a 8 629 prípadov skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, 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 štúdii 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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

Telmisartan: Po perorálnom podaní sa maximálne koncentrácie telmisartanu dosahujú po 0,5 – 1,5 hodine po užití. Absolútna biologická dostupnosť telmisartanu 40 mg a 160 mg bola 42 % prípadne 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg 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 terapeutickú účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan významne nehromadí v plazme

Hydrochlórtiazid: Po perorálnom podaní Telmarku Plus sa maximálne koncentrácie hydrochlórtiazidu

dosahujú približne po 1,0 – 3,0 hodinách po podaní. Vychádzajúc z kumulatívnej renálnej exkrécie hydrochlórtiazidu bola absolútna biologická dostupnosť okolo 60 %.

Distribúcia

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

Hydrochlórtiazid sa v plazme viaže zo 68 % na proteín a jeho zjavný distribučný objem je 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformácia

Telmisartan: sa metabolizuje konjugáciou na farmakologicky neúčinný acylglukuronid. Glukuronid materskej zlúčeniny je jediný metabolit, ktorý bol identifikovaný u ľudí. Po jednorazovej dávke ^{14}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 ^{14}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:

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

Linearita/nelinearita

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

Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Farmakokinetika telmisartanu sa u osôb mladších ako 65 rokov nelíši od starších osôb.

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 hydrochlórtiazidu, ako u mužov. Nepovažuje sa to za klinicky významné.

Porucha funkcie obličiek

Vylučovanie obličkami neprispieva ku klírensu telmisartanu. Na základe niekoľkých málo skúseností u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min., v priemere okolo 50 ml/min.) nie je u pacientov so zníženou funkciou obličiek potrebná úprava dávkovania. Telmisartan sa neodstraňuje z krvi hemodialýzou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlórtiazidu. V typickej štúdii s

pacientmi s priemerným klírensom kreatinínu 90 ml/min. bol počas vylučovania hydrochlórtiazidu zvýšený. U funkčne anefrických pacientov je počas vylučovania asi 34 hodín.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Toxikologické nálezy takisto dobre známe z predklinických štúdií s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu a 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 myší sa po podávaní telmisartanu nepotvrdili známky mutagenity a relevantnej klastogénnej aktivity v štúdiách *in vitro* a tiež známky karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch. Avšak značné skúsenosti s hydrochlórtiazidom u ľudí neukázali súvislosť medzi jeho použitím a zvýšením neoplaziem.

Pre možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartanu/hydrochlórtiazidu na plod pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

krospovidón (typ A)
hypromelóza
monohydrát laktózy
stearát horečnatý
manitol (E421)
meglumín
povidón K25
bezvodý koloidný oxid kremičitý
hydroxid sodný
stearyl-fumarát sodný
mastenec
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkovo/hliníkové blistre so základnou fóliou za studena formovanou – 60 µ PVC / 50 µ Alu / 25 µ OPA a 0,025 zľupovacou hliníkovou fóliou balené v škatuľkách po 14, 28, 30, 56, 84, 90 alebo 98 tabletách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0367/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. september 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2025