

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg  
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg  
Telmisartan HCT EGIS 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.

Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg sú biele alebo takmer biele tablety, s rozmermi 6,55 x 13,6 mm, oválneho tvaru a bikonvexné so znakom „TH“ na jednej strane.  
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg sú biele alebo takmer biele tablety tvaru kapsuly, s rozmermi 9,0 x 17,0 mm so znakom „TH 12,5“ na oboch stranách.  
Telmisartan HCT EGIS 80 mg/25 mg sú biele alebo takmer biele tablety, s rozmermi 9,0 x 17,0 mm, oválneho tvaru a bikonvexné so znakom „TH“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.

Telmisartan HCT EGIS fixná kombinácia dávky (40 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.  
Telmisartan HCT EGIS fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom.  
Telmisartan HCT EGIS fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlórtiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Telmisartanom HCT EGIS 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlórtiazidu) alebo pre pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlórtiazide podávaných osobitne.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

[40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg:]

- Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný telmisartanom 40 mg.
- Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný telmisartanom 80 mg.

[80 mg/25 mg:]

- Telmisartan HCT EGIS 80 mg/25 mg sa môže podávať jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je náležite kontrolovaný Telmisartanom HCT EGIS 80 mg/12,5 mg alebo u pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlórtiazide podávaných osobitne.

Telmisartan HCT EGIS je dostupný tiež v dávkach o sile 40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### Porucha funkcie obličiek

Skúsenosti u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou 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 prítomnosti hydrochlórtiazidovej zložky je fixná kombinácia dávky kontraindikovaná u pacientov s ťažkou 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

U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Telmisartan HCT EGIS podávať opatrne. Dávkovanie telmisartanu nemá prekročiť 40 mg jedenkrát denne. Telmisartan HCT EGIS nie je určený pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa tiazidy majú podávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

##### Starší ľudia

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť telmisartanu/hydrochlórtiazidu u pacientov vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. Používanie telmisartanu/hydrochlórtiazidu sa u detí a dospievajúcich neodporúča.

##### Spôsob podávania

Tablety Telmisartanu HCT EGIS sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa prehltnúť celé s tekutinou. Telmisartan HCT EGIS sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

#### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na ktorékoľvek z liečiv 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 žlčových ciest.
- Ťažká porucha funkcie pečene.
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min, anúria).
- Úporná hypokaliémia, hyperkalciémia.

Súbežné užívanie Telmisartanu HCT EGIS 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**

##### 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 HCT EGIS sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

##### Gravidita

Blokátory receptora angiotenzínu II sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi 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 potvrdí, liečba blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

##### Porucha funkcie pečene

Telmisartan HCT EGIS sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žľčovými poruchami alebo ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žľchou. u týchto pacientov možno očakávať znížený hepatálny klírens telmisartanu.

Okrem toho sa má Telmisartan HCT EGIS používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym pečeňovým ochorením, pretože menšie zmeny rovnováhy tekutín a elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu. u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú žiadne klinické skúsenosti s telmisartanom/hydrochlórtiazidom.

##### 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 ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

##### Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Telmisartan HCT EGIS sa nesmie používať u pacientov s ťažkou 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 ľahkou 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.

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, diétnym obmedzením solí, hnačkou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Takéto stavy, najmä deplécia objemu a/alebo sodíka, sa pred podávaním Telmisartanu HCT EGIS majú upraviť.

Pri používaní hydrochlórtiazidu (HCT) 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 aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

### Iné stavy spojené so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, u ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisí predovšetkým od činnosti systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti s ťažkým kongestívnym zlyhaním srdca 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 obličiek (pozri časť 4.8).

### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Použitie Telmisartanu HCT EGIS sa preto neodporúča.

### 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 vysadení blokátorov 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.

### Stenóza aorty a mitrálnej srdcovej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

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

### Metabolické a endokrinné účinky

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

S terapiou tiazidovými diuretikami sa spája zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov; avšak pri dávke 12,5 mg obsiahnutej v telmisartane/hydrochlórtiazide sa nehlásili žiadne alebo len minimálne účinky. u niektorých pacientov liečených tiazidmi sa môže objaviť hyperurikémia alebo vyvolať dna.

### Elektrolytová nerovnováha

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

Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu zapríčiniť nerovnováhu tekutín alebo elektrolytov (vrátane hypokaliémie, hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy). Varovnými signálmi 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, môže sa vyskytnúť hyperkaliémia z dôvodu antagonizmu receptorov angiotenzínu II (AT1) telmisartanom, zložkou Telmisartanu HCT EGIS. Hoci pri telmisartane/hydrochlórtiazide sa nezaznamenala klinicky významná hyperkaliémia, rizikové faktory vývinu hyperkaliémie zahŕňujú obličkovú nedostatočnosť a/alebo zlyhanie srdca a diabetes mellitus. S Telmisartanom HCT EGIS sa draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka majú podávať opatrne (pozri časť 4.5).

- **Hypochloremická alkalóza**

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 prístitných teliesok sa tiazidy majú vysadiť.

- **Hypomagneziémia**

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

Etnické rozdiely

Tak ako pri iných blokátoroch receptora angiotenzínu II, telmisartan je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov – černochoch ako u nečernochoch, pravdepodobne pre vyšší výskyt stavov s nízkou hladinou renínu u čiernej populácie s hypertenziou.

Ischemická choroba srdca

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

Všeobecné

Reakcie precitlivenosti na hydrochlórtiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alebo bez anamnézy alergie alebo bronchiálnej astmy, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s takouto anamnézou. Pri použití tiazidových diuretik, 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 diuretik považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu zapríčiniť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti videnia alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončiť podávanie hydrochlórtiazidu tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že sa vnútroočný tlak nedostane pod kontrolu, môže byť potrebné zvážiť rýchle lekárske ošetrenie alebo chirurgický zákrok. Medzi rizikové faktory vzniku glaukómu s uzavretým uhlom patrí alergia na sulfónamid 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 (HCT) (pozri časť 4.8).

Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCT.

Pacientov užívajúcich HCT 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 HCT bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

#### Sodík

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Lítium

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

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

Ak sú tieto látky predpísané v kombinácii s hydrochlórtiazidom-telmisartanom, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka. Tieto lieky môžu zvýšiť 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 počas používania 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 soli obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako sodná soľ heparínu)

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

#### Lieky, ovplyvnené poruchami sérového draslíka

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

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

#### Digitalisové glykozidy

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

#### Digoxín

Keď sa telmisartan podával súbežne s digoxínom, pozoroval sa priemerný vzostup vrcholovej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a koncentrácie po odoznení účinku telmisartanu (20 %). Na začiatku liečby, pri úprave dávky a ukončení podávania telmisartanu je potrebné monitorovať hladiny digoxínu, aby sa tieto udržali v rámci terapeutického rozsahu.

#### Iné antihypertenzíva

Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív.

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

#### Antidiabetiká (perorálne látky a inzulín)

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

#### Metformín

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

#### Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je narušená prítomnosťou živíc na báze aniónových iónomeničov.

#### Nesteroidné protizápalové lieky

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

U niektorých pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zníženou funkciou obličiek) súčasné podávanie blokátorov 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, táto kombinácia sa má podávať veľmi opatrne obzvlášť u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní, má sa zväziť monitorovanie obličkových funkcií po začatí súbežnej liečby 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.

#### Katecholamíny (napr. noradrenalín)

Účinok presorických amínov môže byť znížený.

#### Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva (napr. tubokurárín)

Účinok nedepolarizačných relaxancií kostrového svalstva môže byť hydrochlórtiazidom potenciovaný.

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

Môže byť potrebná úprava dávkovania urikozurík, pretože hydrochlórtiazid môže zvyšovať hladinu sérovej kyseliny močovej. Môže byť potrebné zvýšenie dávkovania probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné podávanie tiazidu môže zvýšiť výskyt závažných reakcií precitlivenosti súvisiacich s liečbou alopurinolom, predovšetkým u pacientov so zlyhaním obličiek.

#### Soli vápnika

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

#### Betablokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinok betablokátorov a diazoxidu môže byť tiazidmi zvýšený.

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

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

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie sú preukazné. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ neexistujú žiadne kontrolované epidemiologické údaje o riziku blokátorov receptora angiotenzínu II, pre túto triedu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby blokátormi 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 blokátormi receptora angiotenzínu II sa musí okamžite ukončiť a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Expozícia liečbe blokátormi receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra je známa tým, že indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom blokátorov receptora angiotenzínu II, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky.

Novorodenci, ktorých matky užívali blokátory receptora angiotenzínu II, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (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 elektrolytovej rovnováhy a trombocytopenia.



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

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

#### Dojčenie

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

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

#### Fertilita

Nevykonal sa žiadne štúdie fertility s fixnou kombináciou dávky ani s jednotlivými zložkami.

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

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

Telmisartan HCT EGIS môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní antihypertenznej liečby, ako je Telmisartan HCT EGIS, sa občas môže vyskytnúť závrat, synkopa alebo vertigo.

Ak sa u pacientov vyskytnú nežiaduce udalosti, majú sa vyhýbať 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  $< 1/1\,000$ ).

[40 mg/12,5 mg a 80 mg/12,5 mg:]

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

[80 mg/25 mg:]

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

#### *Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií*

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

Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené s jednou zo zložiek, môžu byť potenciálne nežiaducimi reakciami pri telmisartane/hydrochlórtiazide, a to aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach s týmto liekom.

Nežiaduce reakcie sú 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 (nemôžu byť stanovené z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín rozdelených podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

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

| Trieda orgánových systémov podľa MedDRA                                                | Nežiaduce reakcie                                                              | Frekvencia                            |                          |                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------|----------------------|
|                                                                                        |                                                                                | Telmisartan/<br>hydrochlór-<br>tiazid | Telmisartan <sup>a</sup> | Hydrochlórtiazid     |
| <b>Infekcie a nákazy</b>                                                               | sepsa vrátane smrteľných následkov                                             |                                       | zriedkavé <sup>2</sup>   |                      |
|                                                                                        | bronchitída                                                                    | zriedkavé                             |                          |                      |
|                                                                                        | faryngitída                                                                    | zriedkavé                             |                          |                      |
|                                                                                        | sinusitída                                                                     | zriedkavé                             |                          |                      |
|                                                                                        | infekcia horných dýchacích ciest                                               |                                       | menej časté              |                      |
|                                                                                        | infekcia močových ciest                                                        |                                       | menej časté              |                      |
|                                                                                        | cystitída                                                                      |                                       | menej časté              |                      |
| <b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b> | nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) |                                       |                          | neznáme <sup>2</sup> |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>                                             | anémia                                                                         |                                       | menej časté              |                      |
|                                                                                        | eozinofília                                                                    |                                       | zriedkavé                |                      |
|                                                                                        | trombocytopénia                                                                |                                       | zriedkavé                | zriedkavé            |
|                                                                                        | trombocytopenická purpura                                                      |                                       |                          | zriedkavé            |
|                                                                                        | aplastická anémia                                                              |                                       |                          | neznáme              |
|                                                                                        | hemolytická anémia                                                             |                                       |                          | veľmi zriedkavé      |
|                                                                                        | zlyhanie kostnej drene                                                         |                                       |                          | veľmi zriedkavé      |
|                                                                                        | leukopénia                                                                     |                                       |                          | veľmi zriedkavé      |
|                                                                                        | agranulocytóza                                                                 |                                       |                          | veľmi zriedkavé      |
|                                                                                        | anafylaktická reakcia                                                          |                                       | zriedkavé                |                      |

|                                          |                                             |             |             |                 |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| <b>Poruchy imunitného systému</b>        | precitlivenosť                              |             | zriedkavé   | veľmi zriedkavé |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>      | hypokaliémia                                | menej časté |             | veľmi časté     |
|                                          | hyperurikémia                               | zriedkavé   |             | časté           |
|                                          | hyponatriémia                               | zriedkavé   | zriedkavé   | časté           |
|                                          | hyperkaliémia                               |             | menej časté |                 |
|                                          | hypoglykémia (u diabetických pacientov)     |             | zriedkavé   |                 |
|                                          | hypomagneziémia                             |             |             | časté           |
|                                          | hyperkalciiémia                             |             |             | zriedkavé       |
|                                          | hypochloremická alkalóza                    |             |             | veľmi zriedkavé |
|                                          | znížená chuť do jedla                       |             |             | časté           |
|                                          | hyperlipidémia                              |             |             | veľmi časté     |
|                                          | hyperglykémia                               |             |             | zriedkavé       |
|                                          | diabetes mellitus nedostatočne kontrolovaný |             |             | zriedkavé       |
| <b>Psychické poruchy</b>                 | úzkosť                                      | menej časté | zriedkavé   |                 |
|                                          | depresia                                    | zriedkavé   | menej časté | zriedkavé       |
|                                          | nespavosť                                   | zriedkavé   | menej časté |                 |
|                                          | poruchy spánku                              | zriedkavé   |             | zriedkavé       |
| <b>Poruchy nervového systému</b>         | závrat                                      | časté       |             | zriedkavé       |
|                                          | synkopa                                     | menej časté | menej časté |                 |
|                                          | parestézia                                  | menej časté |             | zriedkavé       |
|                                          | somnolencia                                 |             | zriedkavé   |                 |
|                                          | bolesť hlavy                                |             |             | zriedkavé       |
| <b>Poruchy oka</b>                       | porucha zraku                               | zriedkavé   | zriedkavé   | zriedkavé       |
|                                          | rozmazané videnie                           | zriedkavé   |             |                 |
|                                          | akútny glaukóm s uzavretým uhlom            |             |             | neznáme         |
|                                          | choroidálna efúzia                          |             |             | neznáme         |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>          | vertigo                                     | menej časté | menej časté |                 |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b> | tachykardia                                 | menej časté | zriedkavé   |                 |
|                                          | arytmie                                     | menej časté |             | zriedkavé       |
|                                          | bradykardia                                 |             | menej časté |                 |
| <b>Poruchy ciev</b>                      | hypotenzia                                  | menej časté | menej časté |                 |
|                                          | ortostatická hypotenzia                     | menej časté | menej časté | časté           |

|                                                        |                                                            |                        |                                |                 |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|-----------------|
|                                                        | nekrotizujúca vaskulitída                                  |                        |                                | veľmi zriedkavé |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> | 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 <sup>1,2</sup> |                 |
|                                                        | syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4) |                        |                                | veľmi zriedkavé |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | 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 |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>                  | abnormálna funkcia pečene/ochorenie pečene                 | zriedkavé <sup>2</sup> | zriedkavé <sup>2</sup>         |                 |
|                                                        | žltáčka                                                    |                        |                                | zriedkavé       |
|                                                        | cholestáza                                                 |                        |                                | zriedkavé       |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>               | 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         |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b> | 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 šľachy (príznaky podobné zápalu šliach) |                        | zriedkavé   |                 |
|                                                                   | systémový lupus erythematosus                  | zriedkavé <sup>1</sup> |             | veľmi zriedkavé |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>                          | porucha funkcie obličiek                       |                        | menej časté | neznáme         |
|                                                                   | akútne zlyhanie obličiek                       |                        | menej časté | menej časté     |
|                                                                   | glukozúria                                     |                        |             | zriedkavé       |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>                   | erektálna dysfunkcia                           | menej časté            |             | časté           |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>                 | bolesť v hrudníku                              | menej časté            | menej časté |                 |
|                                                                   | ochorenie podobné chrípke                      | zriedkavé              | zriedkavé   |                 |
|                                                                   | bolesť                                         | zriedkavé              |             |                 |
|                                                                   | asténia (slabosť)                              |                        | menej časté | neznáme         |
|                                                                   | pyrexia                                        |                        |             | neznáme         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                           | zvýšená kyselina močová v krvi                 | menej časté            | zriedkavé   |                 |
|                                                                   | zvýšený kreatinín v krvi                       | zriedkavé              | menej časté |                 |
|                                                                   | zvýšená kreatínínfosfokináza v krvi            | zriedkavé              | zriedkavé   |                 |
|                                                                   | zvýšené pečeňové enzýmy                        | zriedkavé              | zriedkavé   |                 |
|                                                                   | znížený hemoglobín                             |                        | zriedkavé   |                 |

<sup>1</sup> Na základe skúseností po uvedení lieku na trh.<sup>2</sup> Ďalšie informácie nájdete v odsekoch nižšie.<sup>a</sup> Nežiaduce reakcie sa prejavovali u pacientov užívajúcich placebo ako aj telmisartan s rovnakou frekvenciou. Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pre telmisartan (41,4 %) bol zvyčajne porovnateľný s placebom (43,9 %) v placebom kontrolovaných

skúšaníach. Nežiaduce reakcie uvedené vyššie boli zozbierané zo všetkých klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou liečenými telmisartanom alebo s 50-ročnými alebo staršími pacientmi s vysokým rizikom kardiovaskulárnych príhod.

### *Popis vybraných nežiaducich reakcií*

#### Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

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

#### Intestinálny angioedém

Po použití blokátorov receptorov angiotenzínu II boli hlásené prípady intestinálneho angioedému (pozri časť 4.4).

#### 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 HCT a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

#### Príznaky

Najvýznamnejšími prejavmi predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia. Hlásila sa aj bradykardia, závrat, vracanie, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek. Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a 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 spojenej so súbežným používaním digitalisových 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 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 solí a objemu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Telmisartan HCT EGIS je kombinácia blokátora receptora angiotenzínu II telmisartanu a tiazidového diuretika hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto zložiek má aditívny antihypertenzný účinok, znižujúci tlak krvi vo vyššej miere ako každý komponent samostatne. Telmisartan HCT EGIS podávaný raz denne poskytuje účinné a pravidelné zníženie krvného tlaku v rozpätí terapeutической dávky.

#### Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický blokátor receptora angiotenzínu II subtypu 1 (AT<sub>1</sub>). Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z jeho väzbového miesta na subtyp receptora AT<sub>1</sub>, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT<sub>1</sub> receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT<sub>2</sub> a ďalším menej charakterizovaným AT receptorom. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani účinok ich možnej nadmernej stimulácie 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 diuretik ešte nie je celkom známy. Tiazidy pôsobia renálnym tubulárnym mechanizmom na elektrolytovú reabsorpciu, priamo zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridu v približne rovnakých množstvách. Diuretické pôsobenie hydrochlórtiazidu znižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu, zvyšuje vylučovanie aldosterónu s nasledovným zvýšením vylučovaním draslíka a bikarbonátu v moči 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 lizinoprilom).

[80 mg/25 mg:]

V dvojito zaslepenej kontrolovanej klinickej štúdi (účinnosť vyhodnotená u n = 687 pacientov), u pacientov nereagujúcich na kombináciu 80 mg/12,5 mg, bolo preukázané (rozdiely v upravených

stredných odchýlkach od základnej hodnoty), že účinok bol postupne znižujúci na krvný tlak pri kombinácii 80 mg/25 mg v porovnaní s následnou liečbou pri kombinácii 80 mg/12,5 mg o 2,7/1,6 mm Hg SKT/DKT). V nadväzujúcej štúdii pri kombinácii 80 mg/25 mg sa krvný tlak ešte znížil (čo viedlo k celkovej redukcii o 11,5/9,9 mm Hg (SKT/DKT)).

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

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

#### Prevenia kardiovaskulárnych ochorení

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

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

Telmisartan preukázal podobné účinky ako ramipril v redukcii primárneho 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 zaradovacie kritériá ako štúdia ONTARGET, boli randomizovaní pacienti s neznášanlivosťou ACE inhibítorov do skupiny užívajúcej telmisartan 80 mg ( $n = 2\,954$ ) alebo placebo ( $n = 2\,972$ ), oba lieky sa podávali navyše k štandardnej starostlivosti. Priemerné trvanie následného sledovania bolo 4 roky a 8 mesiacov. Nezistil sa žiaden štatisticky signifikantný rozdiel vo výskyte primárneho kompozitného koncového ukazovateľa (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku kongestívneho zlyhania srdca) [15,7 % v skupine s telmisartanom a 17,0 % v skupine s placebom s mierou rizika 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05,  $p = 0,22$ )]. V predšpecifikovanom sekundárnom kompozitnom koncovom ukazovateli: kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu a nefatálna mozgová príhoda sa dokázal prínos telmisartanu v porovnaní s placebom [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00,  $p = 0,048$ )]. Nepreukázal sa žiaden prínos pre kardiovaskulárnu mortalitu (mieru rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).



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

Kombinácia telmisartanu s ramiprilom nepriniesla 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.

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

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine 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 morbidít 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 HCT 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 HCT ( $\geq 50\,000$  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 pľer (SCC) a vystavením HCT: 633 prípadov rakoviny pľer 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 (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Zdá sa, že 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 bola 42 % a telmisartanu 160 mg 58 %. Jedlo mierne znižuje biologickú dostupnosť telmisartanu redukciou plochy pod krivkou závislosti plazmatických koncentrácií od času (AUC) približne o 6 % pri dávke 40 mg a približne o 19 % pri dávke 160 mg. Do 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné. Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčiňovalo zníženie terapeutickú účinnosti. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme.

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

#### Distribúcia

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

Hydrochlórtiazid sa v plazme viaže zo 64 % na proteín a jeho zjavný 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 jednorazovej dávke  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$ -značeného telmisartanu sa väčšina podanej dávky (> 97 %) vylúčila stolicou ako biliárna exkrécia. V moči sa zistilo len nepatrné množstvo. Celkový plazmatický klírens telmisartanu po perorálnom podaní je > 1 500 ml/min. Terminálny polčas vylučovania bol > 20 hodín.

Hydrochlórtiazid sa vylučuje takmer výhradne v moči ako nezmenená látka. Okolo 60 % perorálne podanej dávky sa vylučuje v priebehu 48 hodín. 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 proporčným zvýšením plazmatických koncentrácií ( $C_{max}$  a AUC) so zvyšujúcimi sa dávkami. Pri opakovanom podávaní sa telmisartan výrazne nehromadí v plazme. Hydrochlórtiazid vykazuje lineárnu farmakokinetiku.

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### 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 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

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou podstupujúcich dialýzu sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan sa u osôb s obličkovou nedostatočnosťou vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny a nie je možné ho odstrániť dialýzou. Počas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je znížený pomer vylučovania hydrochlórtiazidu. V typickej štúdií 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 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.

[80 mg/25 mg:]

Neboli robené žiadne dodatočné predklinické štúdie fixnej kombinácie dávky lieku 80 mg/25 mg. 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 blokátormi receptora angiotenzínu II boli: zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšené hladiny dusíka močoviny v krvi a kreatinínu), 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.

Nepozorovali sa žiadne účinky telmisartanu na samčiu ani samičiu fertilitu.

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 žiadne známky karcinogenity. Štúdie s hydrochlórtiazidom ukázali nejednoznačný dôkaz genotoxického alebo karcinogénneho účinku na niektorých pokusných modeloch.

Možné toxické pôsobenie kombinácie telmisartan/hydrochlórtiazid na plod, pozri časť 4.6.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

stearát horečnatý (E470b)  
hydroxid draselný  
meglumín  
povidón  
sodná soľ karboxymetylškrobu A  
mikrokryštalická celulóza  
manitol (E421)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Alu/Alu blistre:  
3 roky.

Alu/PVC/PVDC blistre:  
1 rok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Alu/Alu blistre:  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Alu/PVC/PVDC blistre:  
Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

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

Alu/Alu blister a Alu/PVC/PVDC blister.

*Tablety 40 mg/12,5 mg:*  
Blister: 14, 28, 30, 56, 84 a 98 tabliet

*Tablety 80 mg/12,5 mg a 80 mg/25 mg:*  
Blister: 14, 28, 30 a 56 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

Egis Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

|                                     |              |
|-------------------------------------|--------------|
| Telmisartan HCT EGIS 40 mg/12,5 mg: | 58/0140/13-S |
| Telmisartan HCT EGIS 80 mg/12,5 mg: | 58/0141/13-S |
| Telmisartan HCT EGIS 80 mg/25 mg:   | 58/0142/13-S |

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

Dátum prvej registrácie: 5. apríla 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. februára 2018

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

02/2025