

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/12,5 mg tablety

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/25 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a hydrochlorothiazidum 25 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/12,5 mg jsou bílé nebo téměř bílé, bikonvexní tablety tobolkovitého tvaru o rozměrech 9,0x17,0 mm, s označením „TH 12,5“ na obou stranách.

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/25 mg jsou bílé nebo téměř bílé, bikonvexní tablety oválného tvaru o rozměrech 9,0x17,0 mm, s označením „TH“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS s fixní kombinací dávek (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u pacientů, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití samotného telmisartanu.

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS s fixní kombinací dávek (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u pacientů, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) nebo u pacientů, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS by měli užívat pacienti, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven samotným telmisartanem. Ještě před přechodem na podávání fixní kombinace dávek se doporučuje provést individuální titraci jeho dvou složek. Pokud je to klinicky vhodné, lze zvážit přímý přechod z monoterapie na fixní kombinaci dávek.

80 mg/12,5 mg

- Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/12,5 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven telmisartanem 80 mg

80 mg/25 mg

- Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/25 mg lze podávat jednou denně pacientům, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/12,5 mg, nebo u pacientů, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS je dostupný také v silách 80 mg/12,5 mg

Zvláštní skupiny populace

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce jater by dávkování nemělo přesáhnout jednu tabletu telmisartanu/hydrochlorothiazidu 40 mg/12,5 mg jednou denně (od jiného držitele registrace).

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS není indikován u pacientů se závažným poškozením funkce jater. U pacientů s poškozenou jaterní funkcí je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Starší osoby

Úprava dávkování není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid nebyla u dětí a dospívajících do 18 let stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

Způsob podání

Tablety přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku (viz bod 6.1).
- Hypersenzitivita na jiné látky příbuzné sulfonamidům (hydrochlorothiazid je léčivo odvozené od sulfonamidů).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Cholestáza a biliární obstrukční onemocnění.
- Těžké poškození funkce jater.
- Těžké poškození funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min).
- Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie.

Současné užívání přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR<60 ml/min/1,73 m²), (viz body 4.5 a 5.1).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS nemá být podáván pacientům s cholestázou, biliárními obstrukčními poruchami nebo při těžké jaterní insuficienci (viz bod 4.3) vzhledem k tomu, že telmisartan je převážně vylučován žlučí. U těchto pacientů lze očekávat sníženou hepatální clearance telmisartanu.

Dále má být Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS podáván opatrně u pacientů s poškozením funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní kóma. U pacientů s poškozením funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s kombinací telmisartan-hydrochlorothiazid.

Renovaskulární hypertenze

Při podávání látek ovlivňujících systém renin-angiotenzin-aldosteron existuje zvýšené riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience u pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií či u pacientů se stenózou renální arterie jediné funkční ledviny.

Porucha funkce a transplantace ledvin

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS nesmějí užívat pacienti se závažným poškozením renálních funkcí (clearance kreatininu <30 ml/min), (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu s hydrochlorothiazidem u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s mírným až středně závažným poškozením funkce ledvin existují určité zkušenosti s podáváním telmisartanu s hydrochlorothiazidem, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poškozením funkce ledvin může dojít k azotemii navozené podáváním thiazidových diuretik.

Intravaskulární hypovolemie

Může nastat symptomatická hypotenze, zvláště po první dávce, a to u pacientů s deplecí objemu a/nebo sodíku způsobenou intenzivní diuretickou léčbou, omezením příjmu soli v dietě, průjmy nebo zvracením. Tyto stavy mají být upraveny před zahájením podávání přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí především na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním či u pacientů se závažným renálním onemocněním včetně stenózy renálních arterií), je podání přípravků ovlivňujících tento systém spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatancií je třeba zvýšené opatrnosti u pacientů s aortální a mitrální stenózou či s obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Metabolické a endokrinní účinky

Terapie pomocí thiazidů může vyvolat poruchu glukosové tolerance, takže může dojít u diabetických pacientů, užívajících inzulín nebo antidiabetickou léčbu a telmisartan, k hypoglykemii. Proto má být u těchto pacientů zvaženo sledování glukosy v krvi. V indikovaných případech může u těchto pacientů vzniknout potřeba úpravy dávek inzulínu nebo perorálních antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy byla spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triglyceridů; při dávce 12,5 mg obsažené v kombinaci telmisartan-hydrochlorothiazid byly ale hlášeny minimální nebo žádné účinky. U některých pacientů může při podávání thiazidových diuretik dojít k hyperurikemii nebo k vyvolání manifestní dny.

Poruchy elektrolytové rovnováhy

Stejně jako u všech pacientů léčených diuretiky by měly být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů.

Thiazidy, včetně hydrochlorothiazidu, mohou vést k poruchám tekutinové a elektrolytové rovnováhy (včetně hypokalémie, hyponatremie a hypochloremické alkalózy). Varujícími příznaky poruch tekutinové a elektrolytové rovnováhy jsou sucho v ústech, žízeň, astenie, letargie, ospalost, neklid, svalové bolesti nebo křeče, svalová únavnost, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy jako nauzea nebo zvracení (viz bod 4.8).

- Hypokalémie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalémii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalémii redukovat. Riziko hypokalémie je větší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s výraznou diurézou, u pacientů s neadekvátním perorálním příjmem elektrolytů, a u pacientů užívajících současně kortikosteroidy nebo adrenokortikotropní hormon (ACTH), (viz bod 4.5).

- Hyperkalémie

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT₁) danému v přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS telmisartanem, může dojít k hyperkalémii. Ačkoliv nebyla u kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid klinicky významná hyperkalémie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalémie zahrnují renální insuficienci a/nebo srdeční selhání a diabetes mellitus. Kalium šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík musí být při léčbě přípravkem Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS podávány rovněž opatrně (viz bod 4.5).

- Hyponatremie a hypochloremická alkalóza

Nejsou k dispozici žádné důkazy, že kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid snižuje nebo zabraňuje diuretiky indukované hyponatremii. Deficit chloridu je většinou mírný a obvykle nevyžaduje léčbu.

- Hyperkalcémie

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcémie může být projevem skrytě probíhající hyperparatyreózy. Thiazidy je nutno před provedením testů na funkci příštítných tělísek vysadit.

- Hypomagnesemie

U thiazidů bylo prokázáno, že zvyšují močové vylučování hořčiku, což může vést k hypomagnesemii (viz bod 4.5).

Etnické rozdíly

Podobně jako u všech ostatních antagonistů receptoru angiotenzinu II je telmisartan méně účinný při snížení krevního tlaku u černošské rasy oproti lidem jiných ras, pravděpodobně díky vyšší prevalenci stavů s nízkou hladinou reninu v populaci černošských hypertoniků.

Jiné

Stejně jako u jiných antihypertenziv může přílišné snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickým kardiovaskulárním postižením vyvolat infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Obecné

U pacientů s dřívějším výskytem alergie nebo bronchiálního astmatu nebo i bez něj může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem. Při podávání thiazidových diuretik včetně hydrochlorothiazidu byla popsána exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses.

Ve spojení s thiazidovými diuretiky byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno zastavit léčbu. Pokud je další podávání diuretik považováno za nutné, je doporučeno chránit exponovaná místa před sluncem nebo umělým zářením UVA.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší vysazení hydrochlorothiazidu. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lithium

Při současném podávání lithia s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu bylo zjištěno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a zvýšení jeho toxicity. Vzácné případy byly hlášeny

těž při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid). Současné podávání lithia a přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalémií (např. jiná kaliuretická diuretika, laxativa, kortikosteroidy, ACTH, amfotericin, karbenoxolon, sodná sůl penicilinu G, kyselina salicylová a její deriváty)

Pokud mají být tyto látky předepsány spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Tyto léčivé přípravky mohou potencionovat účinek hydrochlorothiazidu na hladinu draslíku v séru (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku nebo vyvolat hyperkalemii (např. inhibitory ACE, draslík šetřící diuretika, přípravky obsahující draslík, náhražky soli obsahující draslík, cyklosporin nebo jiné léčivé přípravky, jako je heparin sodný)

Pokud mají být tato léčiva předepsána spolu s kombinací hydrochlorothiazid-telmisartan, je doporučeno monitorování plazmatické hladiny draslíku. Na základě zkušeností s podáváním jiných léčivých přípravků, které působí proti systému renin-angiotenzin, může současné podávání výše zmíněných léků vést ke zvýšení sérové hladiny draslíku, a proto se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivé přípravky ovlivněné poruchami sérového draslíku

Doporučuje se pravidelná kontrola sérového draslíku a EKG, je-li

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS podáván spolu s léčivými přípravky ovlivňovanými poruchami sérové hladiny draslíku (např. digitalisové glykosidy, antiarytmika) a s následně uvedenými léčivými přípravky vyvolávajícími torsade de pointes (které zahrnují některá antiarytmika), přičemž hypokalémie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes

- antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, hydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika (např. thioridazin, chlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- jiná: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vincamin IV).

Digitálistové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalémie nebo hypomagnesémie přispívá ke vzniku digitálistem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Digoxin

Pokud byl telmisartan podáván současně s digoxinem, bylo pozorováno střední zvýšení dosažení maximální koncentrace (49 %) a minimální koncentrace (20 %) digoxinu. Při zahájení, úpravě a ukončení podávání telmisartanu byly monitorovány hladiny digoxinu s cílem zachovat jeho hladiny v rámci terapeutického rozmezí.

Jiná antihypertenziva

Telmisartan může zvýšit hypotenzní účinek jiných antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Antidiabetické léčivé přípravky (perorální antidiabetika a insulin)

Může vzniknout potřeba upravit jejich dávkování (viz bod 4.4).

Metformin

Metformin je nutno podávat opatrně: existuje riziko laktátové acidózy navozené možným funkčním renálním selháním ve spojitosti s hydrochlorothiazidem.

Cholestyramin a kolestipolové pryskyřice

Absorpce hydrochlorothiazidu je narušena v přítomnosti těchto anionických iontoměničů na bázi pryskyřic.

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky

NSAID (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) mohou snižovat diuretický, natriuretický a antihypertenzní účinek thiazidových diuretik a antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s narušenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo pacientů pokročilejšího věku s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Z tohoto důvodu je nutno takovou kombinaci podávat velmi opatrně, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a je třeba zvážit kontroly funkce ledvin po zahájení takové kombinované terapie a též v pravidelných intervalech během ní.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Vazopresorní aminy (např. noradrenalin)

Účinek vazopresorních aminů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin)

Hydrochlorothiazid může účinek nedepolarizujících relaxancií kosterního svalstva zvyšovat.

Léčivé přípravky užívané k léčbě dny (např. probenecid, sulfapyrazon a alopurinol)

Může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Nelze vyloučit nutnost zvýšení dávky probenecidu nebo sulfapyrazonu.

Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí těžké hypersenzitivity na alopurinol zejména u pacientů se selháním ledvin.

Soli kalcia

Thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium nebo léčivé přípravky, které zadržují vápník (např. léčba vitamínem D), měla by být hladina sérového kalcia monitorována a jeho dávkování případně příslušně upraveno.

Beta-blokátory a diazoxid

Hyperglykemický účinek beta-blokátorů a diazoxidu může být thiazidy zvýrazněn.

Anticholinergní látky (např. atropin, biperiden) mohou zvyšovat biologickou dostupnost diuretik thiazidového typu snížením gastrointestinální motility a rychlosti vyprazdňování žaludku.

Amantadin

Thiazidy mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků amantadinu.

Cytotoxické látky (např. cyklofosfamid, methotrexát)

Thiazidy mohou snižovat renální vylučování cytotoxických léčivých přípravků a zvyšovat jejich myelosupresivní účinky.

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že tyto léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin.

Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly nezvratné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Jestliže je diagnóza těhotenství stanovena, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie), (viz bod 5.3). Pokud by došlo k expozici vůči antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem v průběhu těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Na základě farmakologického mechanismu účinku hydrochlorothiazidu jeho použití během druhého a třetího trimestru může ohrozit fetoplacentární perfuzi a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je ikterus, porucha elektrolytové rovnováhy a trombocytopenie.

Hydrochlorothiazid nemá být používán u gestačního edému, gestační hypertenze nebo preeklampsie vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfuze, bez skutečného pozitivního vlivu na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid nemá být používán při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy nelze použít jinou léčbu.

Kojení

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid během kojení, Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS se nedoporučuje a je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Hydrochlorothiazid se vylučuje do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu, mohou zabránit tvorbě mléka. Užívání přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS se během kojení nedoporučuje. Pokud je Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS užíván během kojení, má být dávka co možná nejnížší.

Fertilita

V předklinických studiích nebyly u telmisartanu a hydrochlorothiazidu pozorovány žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Užívání přípravku Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

4.8. Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) se může objevit závažný angioedém.

80 mg/12,5 mg

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených pro kombinaci telmisartan-hydrochlorothiazid byla v randomizovaných kontrolovaných studiích zahrnujících 1471 randomizovaných pacientů užívajících telmisartan v kombinaci s hydrochlorothiazidem (835) nebo telmisartan samotný (636) srovnatelná s frekvencí výskytu nežádoucích účinků hlášených při podávání samotného telmisartanu. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán, nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

80 mg/25 mg

Celkový výskyt a rozsah nežádoucích účinků hlášených u kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg byl srovnatelný s nežádoucími účinky u kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán, nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích a objevující se častěji ($p \leq 0,05$) u telmisartanu v kombinaci s hydrochlorothiazidem oproti placebo jsou níže rozděleny dle orgánových systémových tříd. Nežádoucí účinky, které se, jak známo, mohou objevovat při samostatném podávání některé ze složek přípravku, ale které nebyly pozorovány v klinických studiích, mohou nastat i při léčbě kombinací telmisartan/hydrochlorothiazid.

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následujícího pravidla: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace

Vzácné: bronchitida, faryngitida, sinusitida

Poruchy imunitního systému

Vzácné: exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematodes¹

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: hypokalémie

Vzácné: hyperurikémie, hyponatrémie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: úzkost

Vzácné: deprese

Poruchy nervového systému

Časté: závrať

Méně časté: synkopa, parestezie
Vzácné: insomnie, poruchy spánku

Poruchy oka
Vzácné: poruchy vidění, rozmazané vidění

Poruchy ucha a labyrintu
Méně časté: vertigo

Srdeční poruchy
Méně časté: tachykardie, arytmie

Cévní poruchy
Méně časté: hypotenze, ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Méně časté: dyspnoe
Vzácné: dechová tíseň (včetně zánětu plic a plicního edému)

Gastrointestinální poruchy
Méně časté: průjem, sucho v ústech, flatulence
Vzácné: abdominální bolest, zácpa, dyspepsie, zvracení, gastritida

Poruchy jater a žlučových cest
Vzácné: abnormální jaterní funkce/porucha jater²

Poruchy kůže a podkožní tkáň
Vzácné: angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), erytém, pruritus, vyrážka, nadměrné pocení, kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň
Méně časté: bolesti zad, svalové spasmy, myalgie
Vzácné: artralgie, svalové křeče, bolesti končetin

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů
Méně časté: erektilní dysfunkce

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Méně časté: bolest na hrudi
Vzácné: onemocnění připomínající chřipku, bolest

Vyšetření
Méně časté: zvýšení kyseliny močové v krvi
Vzácné: zvýšení krevního kreatininu, krevní kreatinfosfokinázy, zvýšení jaterních enzymů

¹: na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh

²: pro další popis, viz sekce Popis vybraných nežádoucích účinků.

Dodatečné informace o jednotlivých složkách

Dříve hlášené nežádoucí účinky jednotlivých složek mohou být potenciálně nežádoucími účinky i kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid, i když nebyly v klinických studiích s tímto přípravkem zaznamenány.

Telmisartan

Nežádoucí účinky se objevovaly s podobnou frekvencí výskytu u pacientů léčených placebem i telmisartanem.

V placebem kontrolovaných studiích byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu (41,4 %) obvykle srovnatelný s placebem (43,9 %). Následně uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny ze všech klinických studií u pacientů léčených pro hypertenzi telmisartanem nebo u pacientů ve věku 50 let a starších s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Infekce a infestace

Není známo: Infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest včetně cystitidy

Vzácné: sepse včetně případů vedoucích k úmrtí³

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: Anémie

Vzácné: Eozinofilie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Hypersenzitivita, anafylaktické reakce

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Hyperkalémie

Vzácné: Hypoglykémie (u diabetických pacientů)

Poruchy nervového systému

Vzácné: Somnolence

Srdeční poruchy

Méně časté: Bradykardie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: kašel

Velmi vzácné: intersticiální plicní onemocnění³

Gastrointestinální poruchy

Vzácné: žaludeční potíže

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Vzácné: ekzém, polékový exantém, toxoalergický kožní exantém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: artróza, bolesti šlach

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: renální dysfunkce, poškození ledvin (včetně akutního selhání ledvin)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: slabost (astenie)

Vyšetření

Vzácné: pokles hemoglobinu

³ pro další popis, viz sekce „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid může být příčinou hypovolemie nebo ji může zhoršovat, což by mohlo vést k poruše elektrolytové rovnováhy (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky hlášené při podávání samotného hydrochlorothiazidu zahrnují:

Infekce a infestace

Není známo: sialoadenitida

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Není známo: nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)

Poruchy krve a lymfatického systému

Vzácné: trombocytopenie (někdy s purpurou)

Není známo: aplastická anémie, hemolytická anémie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Není známo: anafylaktické reakce, hypersenzitivita

Endokrinní poruchy

Není známo: nedostatečná kompenzace diabetes mellitus

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hypomagnesémie

Vzácné: hyperkalcémie

Velmi vzácné: hypochloremická alkalóza

Není známo: anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolemie, hyperglykémie, hypovolémie

Psychiatrické poruchy

Není známo: neklid

Poruchy nervového systému

Vzácné: bolesti hlavy

Není známo: závratě

Poruchy oka

Není známo: xantopsie, choroidální efuze, akutní myopie, glaukom s uzavřeným úhlem

Cévní poruchy

Není známo: nekrotizující vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Velmi vzácné: syndrom akutní respirační tísně (ARDS), (viz bod 4.4)

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea

Není známo: pankreatitida, žaludeční potíže

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: hepatocelulární žloutenka, cholestatická žloutenka

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Není známo: lupus-like syndrom (syndrom napodobující lupus), reakce fotosenzitivity, vaskulitida kůže, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Není známo: slabost

Poruchy ledvin a močových cest

Není známo: intersticiální nefritida, poruchy funkce ledvin, glykosurie

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Není známo: pyrexie

Vyšetření

Není známo: zvýšení hladiny triglyceridů

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormální jaterní funkce / porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností s telmisartanem se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodný nálezn nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz bod 5.1).

Intersticiální plicní onemocnění

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené informace týkající se předávkování telmisartanu u člověka. Stupeň odstraňování hydrochlorothiazidu hemodialýzou není znám.

Příznaky

Nejnápadnějšími projevy nadměrné dávky telmisartanu byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratí, zvracení, zvýšení sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Nadměrná dávka hydrochlorothiazidu je spojena s deplecí elektrolytů (hypokalémie, hypochlorémie) a hypovolémií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími příznaky a projevy nadměrné dávky jsou nauzea a somnolence. Hypokalémie může vést ke svalovým křečím a/nebo může zvyšovat arytmií spojenou se současným podáváním digitalisových glykosidů nebo určitých antiarytmických léčivých přípravků.

Léčba

Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient by měl být pečlivě monitorován, léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Péče závisí na časovém úseku, který uplynul od požití a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a objem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté receptoru angiotenzinu II a diuretika,
ATC kód: C09DA07

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS je kombinací antagonisty receptoru angiotenzinu II-telmisartanu a thiazidového diuretika-hydrochlorothiazidu. Kombinace těchto dvou složek má aditivní antihypertenzní účinek, který snižuje krevní tlak ve větším měřítku, než jednotlivé složky v samostatném podání. Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS vede při dávkování jednou denně k účinnému a plynulému snížení krevního tlaku v terapeutickém dávkovacím rozmezí.

Mechanismus účinku

Telmisartan je perorálně účinný a specifický antagonist receptoru angiotenzinu II, subtypu receptoru I (AT₁). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem. Dávka telmisartanu 80 mg u zdravých dobrovolníků téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum. Mechanismus antihypertenzního účinku thiazidových diuretik není úplně znám. Thiazidy ovlivňují renální tubulární mechanismy zpětného vstřebávání elektrolytů, přímo zvyšují vylučování sodíku a chloridů v přibližně ekvivalentním množství. Diuretické působení hydrochlorothiazidu snižuje plazmatický objem, zvyšuje plazmatickou aktivitu reninu, zvyšuje sekreci aldosteronu s následným zvýšením močových ztrát draslíku a bikarbonátu a snížením draslíku v séru. Pravděpodobně blokádou systému renin-angiotenzin-aldosteron má v kombinaci podávaný telmisartan tendenci bránit ztrátám draslíku spojeným s podáváním diuretik. Po podání hydrochlorothiazidu dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 až 12 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba esenciální hypertenze

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie. Antihypertenzní účinek trvá celých 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantní monitorací krevního tlaku. To je potvrzeno i měřením v okamžiku maximálního účinku a bezprostředně před následující dávkou léku (poměr v okamžiku minimálních a maximálních hladin konzistentně nad 80 % po dávkách telmisartanu 40 a 80 mg v placebem kontrolovaných klinických studiích).

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenzních léčivých přípravků (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

80 mg/25 mg

Ve dvojitě zaslepené kontrolované klinické studii (n=687 pacientů k hodnocení účinnosti) byl u subjektů, které neodpovídaly na léčbu kombinací 80 mg/12,5 mg, prokázán přírůstek účinku na snížení krevního tlaku při podávání kombinace 80 mg/25 mg, a to ve výši 2,7/1,6 mmHg (rozdíl adjustovaného průměru změn od výchozích hodnot systolického a diastolického krevního tlaku, STK/DTK). V následující studii s kombinací 80 mg/25 mg se krevní tlak dále snížil (což vedlo k celkovému snížení o 11,5/9,9 mmHg (STK/DTK).

V souhrnné analýze dvou obdobných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií v trvání 8 týdnů proti valsartanu/hydrochlorothiazidu v dávce 160 mg/25 mg (n=2121 pacientů k hodnocení účinnosti), byl prokázán významně větší účinek na snížení krevního tlaku 2,2/1,2 mmHg (STK/DTK, rozdíl ve změně adjustovaného průměru od výchozích hodnot) ve prospěch kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid 80 mg/25 mg.

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku "rebound" fenoménu.

V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Kardiovaskulární prevence

Studie ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulárních výsledcích u 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších, s anamnézou onemocnění koronárních tepen, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným poškozením cílových orgánů (například retinopatií, hypertrofií levé komory srdeční, makroalbuminurií nebo mikroalbuminurií), což představuje populaci s rizikem kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byli randomizováni do jedné ze tří následujících skupin léčby: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n=8502) a byli sledováni po průměrnou dobu sledování 4,5 roku.

Telmisartan vykázal podobný účinek jako ramipril při snížení primárního kombinovaného cílového parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání. Výskyt primárního cílového parametru byl podobný u skupiny telmisartanu (16,7 %) a skupiny ramiprilu (16,5 %). Poměr rizik pro telmisartan oproti ramiprilu byl 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) =0,0019 při rozpětí 1,13). Frekvence mortality ze všech příčin byla 11,6 % u pacientů léčených telmisartanem a 11,8 % u pacientů léčených ramipilem.

Bylo zjištěno, že telmisartan je podobně účinný jako ramipril v předem specifikovaném sekundárním cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90–1,08), p (non-inferiorita) =0,0004], primárním cílovém parametru referenční studie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), která zkoumala účinek ramiprilu oproti placebu.

Studie TRANSCEND randomizovala pacienty, kteří netolerují ACE inhibitory s jinak podobnými kritérii pro zařazení jako studie ONTARGET k telmisartanu 80 mg (n=2954) nebo placebo (n=2972) a oboje bylo podáváno ke standardní léčbě. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace pro městnavé srdeční selhání) nebyl nalezen [15,7 % ve skupině telmisartanu a 17,0 % ve skupině placebo s poměrem rizik 0,92 (95 % CI 0,81–1,05, p=0,22)]. Přínos telmisartanu ve srovnání s placebem byl potvrzen v předem specifikovaném sekundárním kombinovaném cílovém parametru kardiovaskulárního úmrtí, nefatálního infarktu myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95 % CI 0,76–1,00, p=0,048)]. Přínos na kardiovaskulární mortalitu potvrzen nebyl (poměr rizik 1,03, 95% CI 0,85–1,24).

Kašel a angioedém byly hlášeny méně často u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených ramipilem, zatímco hypotenze byla hlášena častěji u telmisartanu.

Kombinace telmisartanu s ramipilem nepřinesla další prospěch oproti ramiprilu nebo telmisartanu samotnému. Při kombinaci byla numericky vyšší kardiovaskulární mortalita a mortalita ze všech příčin. V rameni s kombinací byl navíc významně vyšší výskyt hyperkalemie, selhání funkce ledvin, hypotenze a synkopy. Proto se použití kombinace telmisartanu s ramipilem u této populace nedoporučuje.

Ve studii "Účinná sekundární prevence cévních mozkových příhod" (PROFESS) u pacientů ve věku 50 let a starších, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu, byl zaznamenán zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem, 0,70 % oproti 0,49 % [RR 1,43 (95% interval spolehlivosti 1,00–2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33 %) oproti pacientům léčeným placebem (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval spolehlivosti 1,14–3,76)]. Pozorovaná zvýšená míra výskytu sepse spojené s podáváním telmisartanu může být náhodný nálezný nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů.

Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností, jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetem mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Epidemiologické studie ukázaly, že dlouhodobá léčba hydrochlorothiazidem snižuje riziko kardiovaskulární morbidity a mortality.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/HCTZ na mortalitu a kardiovaskulární morbiditu nejsou v současné době známy.

Nemelanomový kožní nádor:

Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71533 případů BCC a z 8629 případů SCC, odpovídajících 1430833, resp. 172462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ (≥ 50000 mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63067 kontrolám

v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100000 mg), (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s telmisartanem/hydrochlorothiazidem u všech podskupin pediatrické populace s hypertenzí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při současném podávání hydrochlorothiazidu a telmisartanu nedochází u zdravých dobrovolníků k vzájemnému ovlivnění farmakokinetiky jednotlivých látek.

Absorpce

Telmisartan: Po perorálním podání je vrcholové koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 až 1,5 hodiny po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost telmisartanu v dávce 40 mg činila 42 %, v dávce 160 mg 58 %. Jídlo nepatrně redukuje biologickou dostupnost telmisartanu s redukcí plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase (AUC) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Po 3 hodinách po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší. Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje.

Hydrochlorothiazid: Po perorálním podání kombinace telmisartan-hydrochlorothiazid je vrcholových hladin hydrochlorothiazidu dosaženo přibližně za 1,0-3,0 hodiny po podání dávky. Na základě kumulativního renálního vylučování hydrochlorothiazidu byla absolutní biologická dostupnost okolo 60 %.

Distribuce

Telmisartan je významně vázán na plazmatické proteiny (>99,5 %), především na albumin a kyselý alfa-1-glykoprotein. Zjevný distribuční objem telmisartanu je přibližně 500 litrů, což navíc svědčí o jeho tkáňové vazbě. Hydrochlorothiazid je z 68 % vázán na bílkoviny v plazmě a jeho distribuční objem je 0,83-1,14 l/kg.

Biotransformace

Telmisartan je metabolizován konjugací na farmakologicky neaktivní acylglukuronid. Glukuronid mateřské sloučeniny je jediným metabolitem identifikovaným u člověka. Po podání jednotlivé dávky telmisartanu značeného ¹⁴C představuje glukuronid přibližně 11 % měřené radioaktivity v plazmě. Izoenzymy cytochromu P450 nejsou do metabolismu telmisartanu zapojeny. Hydrochlorothiazid není u člověka metabolizován.

Eliminace

Telmisartan: Jak po intravenózním, tak i po perorálním podání telmisartanu značeného ¹⁴C byla většina podané dávky (>97 %) vyloučena stolicí cestou biliárního vylučování. V moči byla zjištěna pouze velmi malá množství. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je >1500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl >20 hodin.

Hydrochlorothiazid je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60 % perorální dávky je eliminováno v nezměněné formě během 48 hodin. Renální clearance činí přibližně 250-300 ml/min. Terminální eliminační poločas hydrochlorothiazidu je 10-15 hodin.

Linearita/nelinearita

Telmisartan: farmakokinetika perorálně podaného telmisartanu v dávkách 20 až 160 mg není lineární, přičemž nárůst plazmatických koncentrací (C_{max} a AUC) při narůstajících dávkách je více než proporcionalní. Farmakokinetika hydrochlorothiazidu je lineární.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších 65 let se neliší.

Pohlaví

Plazmatické koncentrace telmisartanu jsou obecně 2-3x vyšší u žen než u mužů. Nicméně v klinických studiích nebyla u žen sledována významně vyšší odezva krevního tlaku nebo významně vyšší incidence ortostatické hypotenze. Úprava dávkování není nutná. Existovala zde tendence k vyšším plazmatickým koncentracím hydrochlorothiazidu u žen oproti mužům. Není to považováno za klinicky významné.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Renální vylučování nepřispívá ke clearance telmisartanu. Na základě zkušeností s pacienty s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min, průměr okolo 50 ml/min) není nutná žádná úprava dávkování u pacientů se sníženou renální funkcí. Telmisartan není z krve odstraňován hemodialýzou. U pacientů s poruchou renální funkce je rychlost eliminace hydrochlorothiazidu snížena. V typické studii na pacientech s průměrnou clearance kreatininu 90 ml/min byl eliminační poločas hydrochlorothiazidu prodloužen. U pacientů s nefunkční ledvinou je eliminační poločas okolo 34 hodin.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poškozením jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti telmisartanu téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poškozením jater nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici, jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

80 mg/25 mg

S fixní kombinací dávek 80 mg/25 mg nebyly provedeny žádné dodatečné předklinické studie. V dřívějších předklinických studiích bezpečnosti provedených u normotenzních potkanů a psů za kombinovaného podávání telmisartanu s hydrochlorothiazidem nebyla, po dávkách, které vedou ke stejné expozici, jaká vzniká po dávkách v terapeutickém rozmezí, zaznamenána žádná dodatečná zjištění oproti nálezům pozorovaným při podání jednotlivých látek samostatně. Nezdá se, že by shledané toxikologické nálezy měly nějaký význam pro terapeutické využití u lidí.

Toxikologické nálezy též velmi dobře známé z předklinických studií inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II byly: snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocyty, hemoglobin, hematokrit), změny renální hemodynamiky (nárůst močoviny, dusíku a kreatininu v krvi), zvýšení plazmatické reninové aktivity, hypertrofie/hyperplazie renálních juxtaglomerulárních buněk a postižení žaludeční sliznice. Lézím žaludeční sliznice bylo možno zabránit nebo je zmírnit perorálním dodáním fyziologického roztoku a skupinovým chovem zvířat. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. Tato zjištění jsou považována za důsledek farmakologické aktivity telmisartanu.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí. U telmisartanu nebyla prokázána mutagenita a odpovídající klastogenní aktivita ve studiích *in vitro* a žádná kancerogenita u potkanů a myši. Studie s hydrochlorothiazidem ukázaly v některých experimentálních modelech nejednoznačné důkazy pro genotoxický a kancerogenní účinek. Avšak

rozsáhlá zkušenost s podáváním hydrochlorothiazidu u lidí neprokázala spojitost mezi jeho podáváním a nárůstem výskytu nádorů.

Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

magnesium-stearát (E470b)

hydroxid draselný

meglumin

povidon

sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

mikrokrytalická celulóza

mannitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Al/Al blistry:

3 roky

Al/PVC/PVDC blistry:

1 rok

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Al/Al blistry:

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Al/PVC/PVDC blistry:

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry a Al/PVC/PVDC blistry

Tablety 80 mg/12,5 mg a 80 mg/25 mg: 14, 28, 30 a 56 tablet v blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/12,5 mg: 58/183/13-C
Telmisartan/hydrochlorothiazid EGIS 80 mg/25 mg: 58/184/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 4. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 12. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 12. 2021