

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg potahované tablety
Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorothiazidu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 306,8 mg laktosy.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg
Jedna potahovaná tableta obsahuje 306,8 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg
Bílá až téměř bílá, oválná, bikonvexní potahovaná tableta s vyrytým „80“ na jedné straně a „12,5“ na druhé straně (15,4 mm x 8,0 mm).

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg
Žlutá, oválná, bikonvexní potahovaná tableta s vyrytým „80“ na jedné straně a „25“ na druhé straně (15,4 mm x 8,0 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

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

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg s fixní kombinací dávek (80 mg

telmisartanu/25 mg hydrochlorothiazidu) je indikován u dospělých, u nichž nedochází k dostatečné úpravě krevního tlaku při použití přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorothiazidu) nebo u dospělých, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz mají 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.

- Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven telmisartanem 80 mg.
- Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg lze podávat jednou denně pacientům, jejichž krevní tlak není odpovídajícím způsobem upraven přípravkem Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg nebo pacientům, kteří byli dříve stabilizováni při podání telmisartanu a hydrochlorothiazidu odděleně.

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz je také k dispozici v síle 80 mg/12,5 mg.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater dávkování nemá přesáhnout jednu tabletu přípravku obsahujícího telmisartan 40 mg a hydrochlorothiazid 12,5 mg jednou denně. Tato síla není k dispozici od společnosti Sandoz, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci. Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz není indikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Úprava dávky není nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné informace.

Způsob podání

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz potahované tablety se užívají jednou denně perorálně a mají se podávat s tekutinami, s jídlem nebo bez jídla.

Opatření před zacházením s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz musí být uchovávan v uzavřeném blistru vzhledem k hygrokopickým vlastnostem potahovaných tablet. Potahované tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 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.
- Závažná porucha funkce jater.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Refrakterní hypokalemie, hyperkalcemie.
- Současné užívání přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem 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

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 Sandoz 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 Sandoz podáván opatrně u pacientů s poruchou funkce jater nebo s progresivním jaterním onemocněním, protože malé změny rovnováhy tekutin a elektrolytů u nich mohou vyvolat jaterní kóma. U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti s přípravkem Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz.

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 ledvin a transplantace ledvin

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz u pacientů krátce po transplantaci ledviny. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin existují určité zkušenosti, a proto se doporučuje pravidelná kontrola hladiny draslíku, kreatininu a kyseliny močové. U pacientů s poruchou 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 Sandoz.

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 prostřednictvím 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 systém renin-angiotenzin-aldosteron spojeno s akutní hypotenzí, hyperazotemií, oligurií nebo vzácně s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární hyperaldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 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

Léčba thiazidy může zhoršit glukózovou toleranci, zatímco u pacientů s diabetem léčených inzulinem nebo antidiabetiky a telmisartanem se může objevit hypoglykemie. Proto je u těchto pacientů vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; a pokud je indikováno, upravit dávky inzulinu nebo antidiabetik. Během terapie thiazidy může dojít k manifestaci latentního diabetu.

Diuretická terapie thiazidy je spojena s nárůstem hladiny cholesterolu a triacylglycerolů; při dávce 12,5 mg obsažené v přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 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 mají být ve vhodných intervalech prováděny periodické kontroly sérových elektrolytů.

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

- Hypokalemie

Ačkoli může při léčbě thiazidy dojít k hypokalemii, současné podávání telmisartanu může diuretiky indukovanou hypokalemii redukovat. Riziko hypokalemie 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).

- **Hyperkalemie**

Naopak díky antagonismu vůči receptorům angiotenzinu II (AT₁) danému v přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz telmisartanem může dojít k hyperkalemii. Ačkoliv nebyla u kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid klinicky významná hyperkalemie dokumentována, rizikové faktory pro vývoj hyperkalemie 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 podávány opatrně (viz bod 4.5).

- **Hyponatremie a hypochloremická alkalóza**

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

- **Hyperkalcemie**

Thiazidy mohou snižovat močové vylučování kalcia a vést k intermitentní a mírné elevaci sérové hladiny kalcia při absenci známých poruch metabolismu kalcia. Výrazná hyperkalcemie 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 hořčíku, což může vést k hypomagnesemii (viz bod 4.5).

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).

Zvláštní upozornění týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

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 nich může dojít k reakcím hypersenzitivity na hydrochlorothiazid, přičemž pravděpodobnost je vyšší u pacientů s dřívějším výskytem. Při podávání thiazidových diuretik, včetně hydrochlorothiazidu, byla hlášena 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 léky s 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 nejrychlejšíms vysazení léčiva. 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 penicilin v anamnéze.

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 projeví 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 Sandoz vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

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 též při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II (včetně přípravků obsahujících telmisartan/hydrochlorothiazid). Současné podávání lithia a přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je tato kombinace nevyhnutelná, je doporučeno během současného podávání hladinu lithia pečlivě monitorovat.

Léčivé přípravky související se ztrátou draslíku a s hypokalemií (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 potencovat 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 Sandoz 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 hypokalemie je predispozičním faktorem vzniku torsade de pointes.

- antiarytmika třídy I.a (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, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Digitalisové glykosidy

Thiazidy indukovaná hypokalemie nebo hypomagnesemie přispívá ke vzniku digitalisem indukované arytmie (viz bod 4.4).

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu maximální plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i minimální plazmatické koncentrace digoxinu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém 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 inzulin)

Může vzniknout potřeba upravit dávkování antidiabetických léčivých přípravků (viz bod 4.4).

Metformin

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

Kolestyramin a kolestipolové pryskyřice

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

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky

NSA (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSA) 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.

Vazopresory (např. noradrenalin)

Účinek vazopresorů může být snížen.

Nedepolarizující relaxancia kosterního svalstva (např. tubokurarin):

Hydrochlorothiazid může zesilovat účinek nedepolarizujících relaxancií kosterního svalstva.

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

Může nastat potřeba úpravy dávkování urikosurických léčivých přípravků, protože hydrochlorothiazid může zvyšovat hladinu kyseliny močové v séru. Může nastat potřeba zvýšení dávky probenecidu nebo sulfapyrazonu. Současné podávání thiazidu může zvýšit frekvenci výskytu reakcí hypersenzitivity na alopurinol.

Soli kalcia

Thiazidová diuretika mohou zvýšit sérovou hladinu kalcia díky jeho sníženému vylučování. Pokud je nutné předepsat přípravky obsahující kalcium nebo kalcium šetřící přípravky (např. terapie vitamínem D), má 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, methotrexat)

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

Na základě 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 telmisartanu/hydrochlorothiazidu 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 léčivých přípravků 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 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 perfúzi 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 hypoperfúze, bez skutečného vlivu na průběh onemocnění.

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

Kojení

Telmisartan

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání přípravku

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz během kojení, Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz se nedoporučuje, je vhodnější zvolit jinou léčbu s lepším bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid se vylučuje do mateřského mléka v malém množství. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobující intenzivní diurézu, mohou zabránit tvorbě mléka. Používání přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz během kojení se nedoporučuje. Pokud je Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz používán během kojení, má být dávka co možná nejnižší.

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

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Při užívání přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz se může příležitostně objevit závrať nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je závrať. Vzácně ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) se může objevit závažný angioedém.

Celková frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených u telmisartanu 80 mg/hydrochlorothiazidu 12,5 mg 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 a nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

Celková frekvence výskytu a struktura nežádoucích účinků hlášených u telmisartanu 80 mg/hydrochlorothiazidu 25 mg byla srovnatelná s kombinací telmisartan 80 mg/hydrochlorothiazid 12,5 mg. Vztah mezi dávkou a výskytem nežádoucích účinků nebyl prokázán a nežádoucí účinky nevykazovaly žádnou korelaci s pohlavím, věkem nebo rasou pacientů.

Tabulkový seznam 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 tříd orgánových systémů. 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 telmisartanem/hydrochlorothiazidem.

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 ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Vzácné	Bronchitida, faryngitida, sinusitida
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Exacerbace nebo aktivace systémového onemocnění lupus erythematodes ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hypokalemie
	Vzácné	Hyperurikemie, hyponatremie
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost
	Vzácné	Deprese
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať
	Méně časté	Synkopa, parestezie
	Vzácné	Insomnie, poruchy spánku
Poruchy oka	Vzácné	Porucha zraku, rozmazané vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Tachykardie, arytmie
Cévní poruchy	Méně časté	Hypotenze, ortostatická hypotenze

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
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 funkce jater ²
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 spazmy, myalgie
	Vzácné	Artralgie, svalové křeče, bolesti končetin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Erektivní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Bolest na hrudi
	Vzácné	Onemocnění podobné chřipce, bolest
Vyšetření	Méně časté	Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi
	Vzácné	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení hladin jaterních enzymů

1: na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh

2: pro další popis, viz bod „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 pozorovány.

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.

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Infekce horních dýchacích cest, infekce močových cest včetně zánětu močového měchýře
	Vzácné	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté	Anemie
	Vzácné	Eozinofilie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita, anafylaktické reakce

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hyperkalemie
	Vzácné	Hypoglykemie (u diabetických pacientů)
Srdeční poruchy	Méně časté	Bradykardie
Poruchy nervového systému	Vzácné	Somnolence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Kašel
	Velmi vzácné	Intersticiální plicní nemoc ³
Gastrointestinální poruchy	Vzácné	Žaludeční potíže
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Ekzém, polékový exantém, toxoalergický kožní exantém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Artróza, bolesti šlach
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Porucha funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Slabost (astenie)
Vyšetření	Vzácné	Pokles hladiny hemoglobinu

3: pro další popis, viz bod „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 výskytu hlášené při podávání samotného hydrochlorothiazidu zahrnují:

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Není známo	Sialoadenitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Trombocytopenie (někdy doprovázena purpurou)
	Není známo	Aplastická anemie, hemolytická anemie, selhání kostní dřeně, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Není známo	Anafylaktické reakce, hypersenzitivita
Endokrinní poruchy	Není známo	Nedostatečná kompenzace diabetu mellitu
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypomagnesemie
	Vzácné	Hyperkalcemie
	Velmi vzácné	Hypochloremická alkalóza
	Není známo	Anorexie, pokles chuti k jídlu, poruchy rovnováhy elektrolytů, hypercholesterolemie, hyperglykemie, hypovolemie
Psychiatrické poruchy	Není známo	Neklid
Poruchy nervového systému	Vzácné	Bolest hlavy
	Není známo	Závratě
Poruchy oka	Není známo	Xanthopsie, akutní myopie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze
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 připomínající lupus erythematoses), fotosenzitivní reakce, kožní vaskulitida, 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
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)	Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy) ⁴
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Pyrexie
Vyšetření	Není známo	Zvýšení hladiny triacylglycerolů

⁴ Pro další informace viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormální jaterní funkce/porucha funkce jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy funkce 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 nemoc

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: 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 předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie; dále byl také hlášen výskyt bradykardie, závratě, zvracení, zvýšení hladiny sérového kreatininu a akutního renálního selhání. Předávkování hydrochlorothiazidem je spojeno s deplecí elektrolytů (hypokalemie, hypochloremie) a hypovolemií, která je důsledkem nadměrné diurézy. Nejčastějšími známkami a příznaky předávkování jsou nauzea a somnolence. Hypokalemie 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 má být pečlivě monitorován, léčba má 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 angiotenzinu II a diuretika, ATC kód: C09DA07

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 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 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 hydrochlorothiazidu. Po podání hydrochlorothiazidu

dochází k nástupu diurézy po 2 hodinách, maximálního účinku je dosaženo přibližně za 4 hodiny a účinek přetrvává asi 6 - 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).

Ve dvojité 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, oproti podávání kombinace 80 mg/12,5 mg, a to ve výši 2,7/1,6 mm Hg (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 mm Hg (STK/DTK).

V souhrnné analýze dvou obdobných dvojité zaslepených placebem kontrolovaných klinických studií v trvání 8 týdnů proti podávání valsartanu/hydrochlorothiazidu v dávce 160 mg/25 mg (n = 2121 pacientů k hodnocení účinnosti), byl prokázán významně větší účinek na snížení krevního tlaku o 2,2/1,2 mm Hg (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 25 620 pacientů ve věku 55 let nebo starších, s anamnézou onemocnění koronárních tepen, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetu mellitu 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 ramiprilem.

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 proti placebo.

Studie TRANSCEND randomizovala pacienty, kteří netolerují ACE 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 ramiprilem, zatímco hypotenze byla hlášena častěji u telmisartanu.

Kombinace telmisartanu s ramiprilem 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 ramiprilem u této skupiny pacientů 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 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval spolehlivosti 1,00 - 2,06)]; výskyt fatálních případů sepse byl zvýšen u pacientů léčených telmisartanem (0,33 %) vs. pacienti léčení 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 mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Pro více informací viz výše bod „Kardiovaskulární prevence“. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a 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 mellitem 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 mortality a morbiditu.

Účinky fixní kombinace dávek telmisartanu/hydrochlorothiazidu 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 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ 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 63 067 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 (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím fixní kombinaci telmisartanu/hydrochlorothiazidu 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 maximální koncentrace telmisartanu dosaženo za 0,5 - 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 o 6 % (dávka 40 mg) a 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 maximálních 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. Zdánlivý 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 zdánlivý 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: Po intravenózním i po perorálním podání byla většina ¹⁴C značeného telmisartanu v podané dávce (> 97%) vyloučena stolicí cestou biliární sekrece. Jen nepatrné množství bylo nalezeno v moči. Celková plazmatická clearance telmisartanu po perorálním podání je > 1500 ml/min. Terminální eliminační poločas byl větší než 20 hodin.

Hydrochlorothiazid je téměř kompletně v nezměněné podobě vylučován močí. Okolo 60 % perorální dávky je eliminováno 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 - 160 mg není lineární díky většímu než proporcionálnímu nárůstu plazmatických koncentrací (C_{max} a AUC) při narůstajících dávkách.

Hydrochlorothiazid vykazuje lineární farmakokinetiku.

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 shledána 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.

Porucha 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.

Porucha funkce jater

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

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 hladin dusíku močoviny a kreatininu), 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 pozorován 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. Toxický potenciál kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid pro plod viz bod 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg

Jádro tablety

hydroxid sodný

meglumin

povidon 25 (E1201)

monohydrát laktosy

povidon K30 (E1201)

krospovidon (typ A) (E1202)

laktosa

magnesium-stearát (E572)

Potahová vrstva tablety

polyvinylalkohol (E1203)

makrogol (E1521)

koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)

monohydrát kyseliny citronové (E330)

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg

Jádro tablety

hydroxid sodný

meglumin

povidon 25 (E1201)

monohydrát laktosy

povidon K30 (E1201)

krospovidon (typ A) (E1202)

laktosa

magnesium-stearát (E572)
Potahová vrstva tablety
polyvinylalkohol (E1203)
makrogol (E1521)
koloidní bezvodý oxid křemičitý (E551)
monohydrát kyseliny citronové (E330)
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistry obsahující 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 a 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/12,5 mg: 58/268/13-C

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz 80 mg/25 mg: 58/269/13-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 6. 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 5. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 4. 2022