

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

YLPIO 80 mg/2,5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje telmisartanum 80 mg a indapamidum 2,5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Nažloutlé kulaté bikonvexní tablety s půlicí rýhou na obou stranách, průměr 9 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek YLPIO je indikován k substituční terapii esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku YLPIO je jedna tableta denně.

Přípravek YLPIO má být podáván pacientům, jejichž krevní tlak je již kontrolován kombinací léčivých přípravků obsahujících telmisartan a indapamid samostatně. Dávka má odpovídat jejich předchozí léčbě.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) nebo u hemodialyzovaných pacientů je přípravek YLPIO kontraindikován (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná, ale indapamid je plně účinný pouze tehdy, když je funkce ledvin normální nebo jen minimálně snižena.

Pacienti s poruchou funkce jater

Při těžké poruše funkce jater je indapamid kontraindikován. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je nutná úprava dávkování, dávka telmisartanu nemá překročit 40 mg telmisartanu jednou denně (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná, ale hladina kreatininu v plazmě musí být upravena s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví. V případě normální renální funkce nebo minimálního poškození ledvin mohou být starší pacienti přípravkem YLPIO léčeni.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku YLPIO u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2, ale nelze zatím učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Tablety jsou určeny k perorálnímu podání a mají se užívat před jídlem, během jídla nebo po jídle a polykají se s trochou tekutiny.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na jiné sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie (viz bod 4.2 a 4.4),
- těžká porucha funkce ledvin (viz bod 4.2 a 4.4),
- hypokalemie (viz bod 4.4),
- obstrukční poruchy žlučových cest.

Přípravek YLPIO je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).

Současné užívání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo poruchou funkce ledvin ($\text{GFR} < 60 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$) (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 pro 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).

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnosti.

Renální funkce a diuretika

Thiazidová a thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě pod 25 mg/l , tj. 220 mikromol/l u dospělých osob). U starších pacientů musí být hladina kreatininu v plazmě posuzována s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví. Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku, navozená léčbou diuretikem, snižuje glomerulární filtraci s možným zvýšením hladiny močoviny a kreatininu v plazmě.

Pro jedince s normální funkcí ledvin nemá tato přechodná funkční nedostatečnost ledvin žádné důsledky, může však dále zhoršit již existující renální nedostatečnost.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou renálních funkcí, kteří užívají telmisartan, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/indapamidu pacientům po transplantaci ledvin.

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se v těchto případech léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatancí, je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Pacienti s diabetem léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem/indapamidem objevit hypoglykémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; protože může být potřeba, pokud je to indikováno, upravit dávku inzulinu nebo antidiabetik.

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že se telmisartan vylučuje především žlučí, nesmí být telmisartan/indapamid podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se má telmisartan/indapamid podávat se zvýšenou opatrností.

Jaterní encefalopatie

Při poruše funkce jater mohou thiazidová a thiazidům podobná diuretika způsobit jaterní encefalopatii. V takovém případě je nutno podávání diuretik okamžitě zastavit.

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 stimulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Vodní a elektrolytová rovnováha

Intravaskulární hypovolémie

U pacientů s poklesem objemu nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení se zejména po první dávce telmisartanu/indapamidu může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy se mají ještě před podáním telmisartanu/indapamidu korigovat, stejně jako snížení intravaskulárního objemu a/nebo deplece sodíku.

Plazmatická hladina sodíku

Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Každá diuretická léčba může být doprovázena hyponatremií, někdy s velmi vážnými následky, přičemž pokles hladiny sodíku může být zpočátku zcela asymptomatický. Proto je nutné pravidelné sledování, které musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater.

Plazmatická hladina draslíku

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, může vést k hyperkalemii. U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami, může být hyperkalemie fatální.

Při zvažování současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let)
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, a/nebo s přípravky doplňujícími draslík. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalemii jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U rizikových pacientů se doporučuje hladinu draslíku v séru pečlivě monitorovat.

Hypokalemie

Deplece draslíku s hypokalemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a thiazidům podobných diuretik. Případnému vzniku hypokalemie (<3,4 mmol/l) je třeba zabránit zejména u některých vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu dalších léků současně, dále u pacientů s cirhózou jater s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen a u pacientů se srdečním selháním, neboť hypokalemie zvyšuje toxické účinky digitálních glykosidů na srdce a riziko vzniku arytmií.

Ohroženy jsou i osoby s dlouhým QT intervalem, bez ohledu na jeho vrozený nebo iatrogenní původ. Hypokalemie, tak jako bradykardie, pak představují faktor predisponující ke vzniku těžkých arytmií, zvláště smrtelně nebezpečných *torsades de pointes*.

U všech výše uvedených případů je potřeba provádět častější kontroly hladin draslíku v plazmě. První vyšetření kalemie je nutné provést v prvním týdnu po zahájení léčby. Při zjištění hypokalemie je nutno začít provádět příslušná opatření.

Plazmatická hladina vápníku

Thiazidová a thiazidům podobná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí, čímž mohou způsobit mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem dříve nerozpoznané hyperparatyreózy. V takovém případě je nutno léčbu přerušit až do vyšetření funkce příštítných tělísek.

Hladina glukózy v krvi

Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků, zejména u nemocných s hypokalemií.

Hladina kyseliny močové

U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové hrozí záchvat dny.

Fotosenzitivita

Byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí při podání thiazidů a thiazidům podobných diuretik. Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno léčbu přerušit. Jestliže je opětovné podávání telmisartanu/indapamidu považováno za nezbytné, je doporučeno chránit místa vystavená slunci nebo umělému UVA záření.

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 nejrychlejšímsm 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 peniciliny v anamnéze.

Etnické odlišnosti

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, také telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniků černé pleti.

Další upozornění

Analogicky jako u kterýchkoli jiných antihypertenziv může dojít při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční k infarktu myokardu nebo k cévní mozkové příhodě.

Dopingové testy

Indapamid může vyvolat pozitivní dopingový test.

YLPIO obsahuje 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

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem/indapamidem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem/indapamidem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí. Tak jako ostatní léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém může telmisartan vyvolat hyperkalemii (viz bod 4.4). Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, které mohou také vyvolat hyperkalemii (náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.

Výskyt hyperkalemie závisí na přidružených rizikových faktorech. Riziko se zvyšuje v případě výše uvedených léčebných kombinací. Riziko je zvláště vysoké při kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a při kombinaci s náhražkami soli obsahující draslík. Kombinace např. s ACE inhibitory nebo s NSAID představují menší riziko za předpokladu, že jsou přesně dodržována opatření při podávání.

Kombinace, které nejsou doporučeny:

Draslík šetřící diuretika nebo přípravky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, přípravky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík, mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat opatrně a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonistů receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a

jeho toxicita. Pokud se ukáže kombinované podávání jako nezbytné, doporučuje se pečlivě monitorovat sérové hladiny lithia.

Současné užívání indapamidu s lithiem může vést ke zvýšené plazmatické hladině lithia se známkami předávkování, jako např. při neslané dietě (snížené vylučování lithia močí). Je-li však podávání diuretik nezbytné, je nutné pozorně sledovat plazmatické hladiny lithia a provádět příslušné úpravy dávky.

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost:

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

(např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II. U určitých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů 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.

Kombinace NSAID (systémových) včetně selektivních inhibitorů COX-2 nebo vysoké dávky kyseliny salicylové ($\geq 3\text{g/den}$) a indapamidu může způsobit snížení antihypertenzního účinku indapamidu. U dehydratovaných pacientů je riziko akutního renálního selhání (snížení glomerulární filtrace). Je nezbytné, aby byl pacient při zahájení léčby hydratován a sledovat jeho renální funkce.

Kombinace s telmisartanem / indapamidem proto má být podávána s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo sledování funkce ledvin při zahájení a pak pravidelně během této souběžné léčby.

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.

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik jako je furosemid (kličkové diuretikum) a hydrochlorothiazid (thiazidové diuretikum) může vést k poklesu intravaskulárního objemu a k riziku vzniku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem.

Léčiva vyvolávající torsades de pointes

- antiarytmika třídy Ia (chinidin, dihydrochinidin, disopyramid)
- antiarytmika třídy III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- některá antipsychotika:
 - fenothiaziny (chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin)
 - benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)
 - butyrofenony (droperidol, haloperidol)
- jiná léčiva: bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v.

Zvyšují riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsades de pointes* (rizikový faktor je hypokalemie).

Je třeba monitorovat hypokalemii a v případě potřeby ji před použitím této kombinace s telmisartanem/indapamidem korigovat. Je třeba monitorovat klinický stav, plazmatické elektrolyty a EKG.

Doporučuje se používat látky, u kterých při hypokalemii není riziko vzniku *torsades de pointes*.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE)

Při zahájení léčby a při současné depleci sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie) existuje riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního renálního selhání.

Při *hypertenzi*, kdy předchozí léčba diuretiky mohla způsobit depleci sodíku, je nutno:

- buď vysadit diuretikum 3 dny před zahájením léčby ACE inhibitorem a v případě potřeby začít znovu podávat diuretikum navozující hypokalemii,
- nebo podávat nízké počáteční dávky ACE inhibitoru a dávky zvyšovat pouze postupně.

Při městnavém srdečním selhání je nutné v případě kombinace indapamidu s ACE inhibitorem začít podávat velmi nízkou dávku ACE inhibitoru. Případně předtím snížit dávku podávaného hypokalemického diuretika.

Ve všech případech je potřeba sledovat v prvních týdnech léčby ACE inhibitorem renální funkce (plazmatické hladiny kreatininu).

Jiná léčiva způsobující hypokalemii: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové), tetrakosaktid, stimulující (dráždivá) laxativa

Zvýšené riziko hypokalemie (účinek se sčítá).

Je potřeba sledovat plazmatické hladiny draslíku a v případě potřeby je korigovat, zvláště v případě současné léčby srdečním glykosidem (digoxin).

Doporučuje se používat nestimulující laxativa.

Baklofen

Byl pozorován zvýšený antihypertenzní účinek.

Je potřeba, aby byl pacient na začátku léčby hydratován a sledovat jeho funkci ledvin.

Digitálisové přípravky

Existuje riziko hypokalemie s predispozicí k toxickým účinkům digitalisu.

Doporučuje se monitorování plazmatického draslíku a EKG a v případě potřeby léčbu upravit.

Alopurinol

Současné podávání s indapamidem může zvýšit hypersenzitivní reakce na alopurinol.

Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu:

Jiná antihypertenziva

Účinek telmisartanu na snížení krevního tlaku může být zvýrazněn při současném podávání 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).

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.

Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)

Tyto racionální kombinace jsou u některých pacientů užitečné, ale nevylučují možnost hypokalemie nebo hyperkalemie (zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s diabetem).

Je potřeba sledovat plazmatické hladiny draslíku a EKG, popř. přehodnotit léčbu.

Metformin

Existuje zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možným renálním selháním v souvislosti s podáváním diuretik (nejčastěji kličkových). Nedoporučuje se proto podávat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 μ mol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μ mol/l) u žen.

Jodované kontrastní látky

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek.

Je třeba, aby byl pacient hydratován před podáním jodovaných sloučenin.

Imipraminová antidepresiva, neuroleptika

Mohou vyvolat antihypertenzní účinek a zvýšit riziko ortostatické hypotenze (účinek léčiv se sčítá).

Vápník (soli)

Existuje riziko hyperkalcemie v důsledku sníženého vylučování vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus

Bylo pozorováno riziko zvýšených plazmatických hladin kreatininu beze změny hladin cirkulujícího cyklosporinu, a to dokonce i bez deplece vody/sodíku.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání)

Snižují antihypertenzní účinek (retence vody/sodíku v důsledku podání kortikosteroidů).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání přípravku YLPIO se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru 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 těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; 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).

Obecně se těhotné ženy mají vyhnout podávání diuretik a diuretika se nikdy nemají používat k léčbě fyziologických otoků v těhotenství. Diuretika mohou způsobit fetoplacentární ischemii s rizikem narušení vývoje plodu.

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobá expozice thiazidu během třetího trimestru těhotenství může snížit plazmatický objem u matky stejně jako uteroplacentární průtok krve, což může způsobit fetoplacentární ischemii a retardaci růstu plodu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Léčba přípravkem YLPIO se během kojení nedoporučuje.

Pokud je léčba nutná a neexistuje alternativní léčba s lepším bezpečnostním profilem, je třeba kojení přerušit.

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

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou dostupné.

Indapamid je příbuzný thiazidovým diuretikům, která při podávání velmi vysokých dávek mohou snižovat nebo dokonce potlačovat laktaci. Může se vyskytnout přecitlivělost na deriváty sulfonamidů a hypokalemie.

Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Indapamid se nemá během kojení užívat.

Fertilita

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu a indapamidu na mužskou a ženskou plodnost.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv na fertilitu samic a samců potkanů (viz bod 5.3). Neočekávají se žádné účinky na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojních zařízení je třeba vzít v úvahu, že léčba antihypertenzivy, jako je telmisartan, může v některých případech způsobovat závratě nebo ospalost.

Indapamid neovlivňuje běžně pozornost. V individuálních případech, zvláště na začátku léčby nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy, vzhledem ke snížení krevního tlaku, může způsobit snížení pozornosti a tím i schopnosti řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Telmisartan

Shrnutí bezpečnostního profilu

Vzácně ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) se mohou objevit závažné nežádoucí účinky včetně anafylaktické reakce a angioedému a akutní renální selhání.

V kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu obvykle srovnatelný s placebem (41,4 % vs 43,9 %). Výskyt nežádoucích účinků není závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu podávaného pacientům ke snížení kardiovaskulární morbidity byl shodný s bezpečnostním profilem zjištěným u pacientů s hypertenzí.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny z kontrolovaných klinických studií u pacientů s hypertenzí a z postmarketingových sledování. Dále se vycházelo z hlášení závažných nežádoucích příhod a nežádoucích příhod vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21 642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

Přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou podle frekvence výskytu rozděleny za použití následující konvence: 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).

Infekce a infestace

Méně časté: infekce močových cest včetně zánětů močového měchýře, infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy
Vzácné: sepsa včetně případů vedoucích k úmrtí¹

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: anémie
Velmi vzácné: eozinofilie, trombocytopenie

Poruchy imunitního systému

Vzácné: anafylaktická reakce, hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: hyperkalemie
Vzácné: hypoglykemie (u diabetických pacientů)

Psychiatrické poruchy

Méně časté: insomnie, deprese
Vzácné: úzkost

Poruchy nervového systému

Méně časté: synkopa
Vzácné: somnolence

Poruchy oka

Vzácné: poruchy zraku

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo

Srdeční poruchy

Méně časté: bradykardie
Vzácné: tachykardie

Cévní poruchy

Velmi vzácné: hypotenze², ortostatická hypotenze

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe, kašel
Velmi vzácné: intersticiální plicní nemoc³

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: bolesti břicha, průjem, dyspepsie, plynatost, zvracení
Vzácné: sucho v ústech, žaludeční nevolnost, dysgeusie

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: abnormální funkce jater/jaterní poruchy⁴

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: pruritus, zvýšené pocení, kožní vyrážka
Vzácné: angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí), ekzém, erytém, urticaria, polékový exantém, toxický kožní výsev

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: bolesti zad (například ischias), svalové spasmy, myalgie
Vzácné: artralgie, bolesti končetin, bolesti šlach (příznaky podobné zánětu šlach)

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: poškození ledvin včetně akutního renálního selhání

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: bolesti na hrudi, astenie (slabost)

Vzácné: onemocnění připomínající chřipku

Vyšetření

Méně časté: zvýšení hladiny kreatininu v krvi

Vzácné: pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšení jaterních enzymů, zvýšení kreatinfosfokinázy

^{1,2,3,4}: pro další popis, viz část „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Popis vybraných nežádoucích účinků

Sepse

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

Hypotenze

Tento nežádoucí účinek byl hlášen jako častý u pacientů s upraveným krevním tlakem, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity nad rámec standardní péče.

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

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

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.

Indapamid

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou hypersenzitivní reakce (zejména dermatologické) u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulární vyrážky.

Během klinických studií byla po 4 až 6 týdnech léčby pozorována hypokalemie (plazmatické hladiny draslíku <3,4 mmol/l u 25 % pacientů a <3,2 mmol/l u 10 % pacientů). Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles draslíku v plazmě 0,41 mmol/l.

Většina nežádoucích účinků týkajících se klinických nebo laboratorních parametrů závisí na dávce.

Přehled nežádoucích účinků

Při léčbě indapamidem byly pozorovány následující nežádoucí účinky, seřazené podle četnosti výskytu za použití následující konvence: 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).

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, trombocytopenie.

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi vzácné: hyperkalcemie

Není známo: deplece draslíku s hypokalemií, což je obzvláště závažné u některých vysoce rizikových skupin pacientů (viz bod 4.4), hyponatremie

Poruchy nervového systému

Vzácné: vertigo, únava, bolest hlavy, parestezie

Není známo: synkopa

Poruchy oka

Není známo: myopie, rozmazané vidění, postižení zraku, choroidální efuze

Srdeční poruchy

Velmi vzácné: arytmie

Není známo: Torsade de pointes (potenciálně fatální) (viz body 4.4 a 4.5)

Cévní poruchy

Velmi vzácné: hypotenze

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: zvracení

Vzácné: nauzea, zácpa, sucho v ústech

Velmi vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: abnormální funkce jater

Není známo: možnost nástupu jaterní encefalopatie v případě poruchy funkce jater (viz body 4.3 a 4.4), hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: alergické a astmatické reakce, hypersenzitivní reakce (zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím), makulopapulární vyrážky

Méně časté: purpura

Velmi vzácné: angioedém, kopřivka, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom

Není známo: možné zhoršení již existujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses, fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: renální selhání

Vyšetření

Není známo: prodloužení QT intervalu na EKG (viz body 4.4 a 4.5), zvýšení hladiny glukózy v krvi, zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi, zvýšené hladiny jaterních enzymů

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 údaje týkající se předávkování telmisartanem u člověka.

Příznaky

Nejvýznamnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie, byly také hlášeny bradykardie, závrať, zvýšení sérového kreatininu a akutní renální selhání.

Bylo zjištěno, že indapamid nemá toxické účinky až do dávky 40 mg, tj. 16násobku terapeutické dávky. Známký akutní otravy se projevují především jako poruchy rovnováhy vody/elektrolytů (hyponatremie,

hypokalemie). Klinicky se může vyskytnout nauzea, zvracení, hypotenze, křeče, vertigo, ospalost, zmatenost, polyurie nebo oligurie, případně až anurie (v důsledku hypovolemie).

Léčba

Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient má být pečlivě monitorován, léčba má být symptomatická a podpůrná.

Léčba 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 a v případě potřeby upravit. Pokud dojde k hypotenzii, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a doplnit objem tekutin.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, Blokátory receptorů pro angiotenzin II a diuretika, ATC kód: C09DA07

Telmisartan

Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT1) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT1, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá 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 člověka téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba esenciální hypertenze telmisartanem

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 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se 12 zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

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

Klinická studie ONTARGET (z anglického ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) srovnávala účinky telmisartanu, ramiprilu a kombinace telmisartanu a ramiprilu na kardiovaskulární výsledky u 25620 pacientů ve věku 55 let nebo starších s anamnézou ischemické choroby srdeční, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, onemocnění periferních tepen nebo diabetes mellitus 2. typu s prokázaným orgánovým postižením (např. retinopatie, hypertrofie levé srdeční komory, makro- nebo mikroalbuminurie), což je populace s rizikem vzniku kardiovaskulárních příhod.

Pacienti byly náhodně zařazeni do jedné ze 3 následujících léčebných skupin: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) nebo kombinace telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) a následně sledování po dobu průměrně 4,5 roku.

Pokud jde o primární kombinovaný cílový parametr účinnosti klinické studie - snížení úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálních srdečních infarktů, nefatálních cévních mozkových příhod nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání, telmisartan ukázal podobný účinek jako ramipril. Výskyt primárního cílového parametru u skupiny užívající telmisartan (16,7 %) a ramipril (16,5 %) byl podobný. Relativní riziko pro telmisartan ve srovnání s ramipilem bylo 1,01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (non-inferiorita) = 0,0019, v rozpětí 1,13). Úmrtnost ze všech příčin byla u pacientů léčených telmisartanem 11,6 %, u ramiprilu 11,8 %.

Telmisartan byl také podobně účinný jako ramipril, pokud se týká předem stanoveného sekundárního cílového parametru účinnosti - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkty myokardu a nefatální cévní mozkové příhody [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08, p (non-inferiorita) = 0,0004)], které byly primárním cílovým parametrem účinnosti referenční studie HOPE (z anglického Heart Outcomes Prevention Evaluation), která zkoumala účinek ramiprilu ve srovnání s placebem.

Klinická studie TRANSCEND randomizovala pacienty netolerující ACE inhibitory, jinak byla vstupní kritéria stejná jako ve studii ONTARGET. Pacienti užívali telmisartan 80 mg (n=2954) nebo placebo (n=2972), obojí nad rámec standardní péče. Průměrná doba sledování byla 4 roky a 8 měsíců. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu primárního kombinovaného cílového parametru (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty, nefatální cévní mozkové příhody nebo hospitalizace z důvodu srdečního selhání) - 15,7 % telmisartan, 17,0 % placebo s relativním rizikem 0,92 (95% CI 0,81 - 1,05, p = 0,22). Telmisartan byl účinnější než placebo v předem stanoveném sekundárním kombinovaném cílovém parametru - úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální srdeční infarkty a nefatální cévní mozkové příhody [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Prospěch nebyl prokázán u kardiovaskulární mortality (relativní riziko 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

U pacientů léčených telmisartanem byl méně často hlášen kašel a angioedém než u pacientů, kterým byl podáván ramipril. Naopak v případě telmisartanu byla častěji hlášena hypotenze.

Kombinace telmisartanu s ramipilem nepřinesla další prospěch ve srovnání se samotným ramipilem nebo samotným telmisartanem. Výskyt kardiovaskulární mortality a mortality ze všech příčin byl u této kombinace vyšší. Navíc v této skupině došlo k významně vyššímu výskytu hyperkalemie, renálního selhání, hypotenze a synkop. U této skupiny pacientů se proto používání kombinace telmisartanu s ramipilem 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 diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Podrobnější informace viz odstavec s nadpisem "Kardiovaskulární prevence". Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 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 inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku YLPIO u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla stanovena. Hypotenzní účinky dvou dávek telmisartanu byly hodnoceny u 76 pacientů s hypertenzí, převážně s nadváhou ve věku 6 až 18 let (tělesná hmotnost ≥ 20 kg a ≤ 120 kg, průměrně 74,6 kg) po podání telmisartanu v dávce 1 mg/kg (n = 29 léčených pacientů) nebo 2 mg/kg (n = 31 léčených pacientů) po dobu 4 týdnů léčby. Sekundární hypertenze nebyla do hodnocení zahrnuta. U některých sledovaných pacientů byly užití dávky vyšší, než jsou doporučeny k léčbě hypertenze u dospělé populace a dosáhly denní dávky srovnatelné se 160 mg, která byla testována u dospělých pacientů. Průměrné změny systolického krevního tlaku oproti výchozímu stavu (primární cíl), upravené s ohledem na věkovou skupinu, byly -14,5 (1,7) mmHg ve skupině s telmisartanem 2 mg, -9,7 (1,7) mmHg ve skupině s telmisartanem 1 mg/kg a -6,0 (2,4) mmHg ve skupině s placebem. Upravené změny diastolického tlaku oproti výchozímu stavu byly -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg a -3,5 (2,1) mmHg. Změna byla závislá na dávce. Údaje o bezpečnosti z této studie u pacientů ve věku 6 až 18 let jsou obecně podobné jako u dospělých. Bezpečnost dlouhodobé léčby telmisartanem u dětí a dospívajících nebyla hodnocena. Zvýšení eosinofilů hlášené v této skupině pacientů nebylo u dospělých zaznamenáno. Jeho klinický význam a závažnost nejsou známy. Tyto klinické údaje neumožňují stanovit účinnost a bezpečnost telmisartanu u pediatrické populace s hypertenzí.

Indapamid

Mechanismus účinku

Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky podobný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí reabsorpce sodíku. Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčiku, čímž zvyšuje objem vytvořené moči a má antihypertenzní účinek.

Farmakodynamické účinky

Antihypertenzní účinek indapamidu se projevuje při dávkách, kdy diuretický účinek je mírné intenzity. Antihypertenzní účinnost přetrvává i u funkčně anefrických hypertenzních pacientů.

Jako u ostatních diuretik vaskulární mechanismus účinku indapamidu zahrnuje:

- snížení kontraktility vláken hladkého svalstva v cévní stěně související s alterací transmembránové výměny iontů (zejména kalcia),

- stimulaci syntézy prostaglandinu PGE_2 a prostacyklinu PGI_2 (vazodilatátor a inhibitor agregace destiček).

Indapamid redukuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Dávka se nemá zvyšovat, pokud je léčba neúčinná.

U hypertoniků bylo krátkodobým, středně i dlouhodobým pozorováním zjištěno, že indapamid neinterferuje s metabolismem lipidů (triglyceridů, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu) ani s metabolismem cukrů (dokonce ani u diabetiků s hypertenzí).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebávání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($\text{AUC}_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

Biologická dostupnost indapamidu je vysoká (93 %). Čas potřebný k dosažení maximální sérové koncentrace ($T_{\max}$) se pohybuje mezi 1–2 hodinami po podání dávky 2,5 mg indapamidu.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Více než 75 % indapamidu se váže na proteiny v plazmě.

Opakované podávání indapamidu zvyšuje ustálený stav plazmatické koncentrace v porovnání s jednorázově podanou dávkou. Ustálený stav zůstává stabilní a nedochází ke kumulaci po opakovaném podávání.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace ($C_{\max}$) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost. Po perorálním (a intravenózním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná substance. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1500 ml/min).

60–80 % podané dávky indapamidu se vylučuje ledvinami. Indapamid se vylučuje převážně ve formě metabolitů, 5 % se vylučuje v nezměněné formě.

Poločas plazmatické eliminace je 14 až 24 hodin (průměr 18 hodin).

Linearita / nelinearita

Nepředpokládá se, že by malé snížení AUC způsobilo snížení terapeutické účinnosti telmisartanu. Mezi dávkami a plazmatickými hladinami není lineární vztah. $C_{\max}$ a v menší míře AUC se při dávkách telmisartanu nad 40 mg neúměrně zvyšují.

Speciální populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika dvou dávek telmisartanu byla hodnocena jako sekundární cíl u pacientů s hypertenzí (n = 57) ve věku od 6 do 18 let po podání telmisartanu 1 mg/kg nebo 2 mg/kg po dobu 4 týdnů léčby.

Farmakokinetické parametry zahrnovaly stanovení ustáleného stavu telmisartanu u dětí a dospívajících a hodnocení rozdílů v závislosti na věku. Přestože studie byla příliš malá pro významné posouzení farmakokinetiky u dětí mladších 12 let, výsledky jsou obecně v souladu s nálezy u dospělých a potvrzují ne-linearitu telmisartanu, zejména pro $C_{\max}$.

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami $C_{\max}$ přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících hemodialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s ledvinovou nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

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

U předklinických studií bezpečnosti po podání dávek, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo záněty). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku. U potkanů a psů byly rovněž pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie ledvinových juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam. 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. Testy in vitro neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Vysoké dávky indapamidu podané perorálně různým živočišným druhům (40 - 8000násobek terapeutické dávky) poukázaly na exacerbaci diuretických vlastností indapamidu. Hlavní příznaky otravy ve studiích akutní toxicity s intravenózně nebo intraperitoneálně podaným indapamidem byly ve vztahu k farmakologickému účinku indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace.

Indapamid byl testován na mutagenní a kancerogenní vlastnosti s negativním výsledkem.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly embryotoxicitu a teratogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E421)

Hydroxid sodný

Povidon K 25

Magnesium-stearát (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC - Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek YLPIO má být uchováván v uzavřeném blistru. Tablety mají být vyjmuty z blistru krátce před podáním.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

58/211/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 8. 2022