

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

Zkušenosti s podáváním pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené, ale nenaznačují nežádoucí účinky na ledviny a úprava dávky není považována za nutnou. Doporučuje se pravidelná kontrola renální funkce (viz bod 4.4). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) je vzhledem k hydrochlorothiazidové složce fixní kombinace dávek kontraindikována (viz bod 4.3).

Telmisartan nelze z krve odstranit hemofiltrací ani dialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně závažnou poruchou funkce jater je třeba přípravek Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz podávat opatrně. Dávkování telmisartanu nemá přesáhnout 40 mg jednou denně. Tato síla není k dispozici od společnosti Sandoz, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater je fixní kombinace dávek kontraindikována (viz bod 4.3). U pacientů s poruchou funkce jater je třeba thiazidy podávat opatrně (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Úprava dávky není u starších pacientů nutná.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla stanovena. Použití přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz u dětí a dospívajících se nedoporučuje.

Způsob podání

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

jídla.

Opatření před zacházením s léčivým přípravkem nebo jeho podáním

Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz musí být uchováván v uzavřeném blistru vzhledem k hygroskopickým vlastnostem potahovaných tablet. Potahované tablety musí být vyjmuty z blistru krátce před podáním (viz bod 6.6).

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 blokátorů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě blokátory 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 blokátorů 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 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 telmisartanem/hydrochlorothiazidem.

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 nesmí užívat pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.3). Nejsou k dispozici žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/hydrochlorothiazidu 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.
Telmisartan nelze z krve odstranit hemofiltrací ani dialýzou.

Pacienti s deplecí objemu a/nebo sodíku

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, průjemy nebo zvracením. Tyto stavy, zejména deplece objemu a/nebo sodíku, mají být upraveny před zahájením podávání přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz.
Při používání hydrochlorothiazidu byly pozorovány izolované případy hyponatrémie doprovázené neurologickými příznaky (nauzea, progresivní dezorientace, apatie).

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.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem. Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba telmisartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

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 aldosteronismus

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva účinkující mechanismem inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron. Proto u nich není podávání telmisartanu/hydrochlorothiazidu doporučeno.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako při podávání jiných vazodilatací 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 léčivém přípravku 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 blokování receptorů angiotenzinu II (AT₁) danému v léčivém přípravku 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 telmisartanem/hydrochlorothiazidem podávány opatrně (viz bod 4.5).

- Hypochloremická alkalóza

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)] (viz bod 4.8). 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).

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.

Ischemická choroba srdeční

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 nejrychlejšímsi 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 projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

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“.

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 telmisartanu/hydrochlorothiazidu 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).

Jódované kontrastní látky

V případě dehydratace způsobené diuretiky se zvyšuje riziko akutního funkčního renálního selhání, zvláště při podávání vysokých dávek jódovaných kontrastních látek. Před podáním jódované látky je nutná rehydratace.

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 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, sulfinpyrazon 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 sulfinpyrazonu. 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 vitaminem 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 feto-placentární 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

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání telmisartanu/hydrochlorothiazidu 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 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 nejnížší.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility u člověka s fixní kombinací dávek ani s jednotlivými složkami.

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 antihypertenzních léčiv, jako je kombinace telmisartan/hydrochlorothiazid, se může příležitostně objevit závrať, synkopa nebo vertigo.

Pokud se u pacientů vyskytnou tyto nežádoucí účinky, mají se vyhnout potenciálně nebezpečným úkolům, jako je řízení nebo obsluha strojů.

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, které byly dříve hlášeny u jedné ze složek, mohou představovat případné nežádoucí účinky přípravku Telmisartan/Hydrochlorothiazid Sandoz, a to i když nebyly

pozorovány v klinických hodnoceních tohoto přípravku.

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.

Tabulka 1: Tabulkový přehled nežádoucích účinků (MedDRA) z placebem kontrolovaných studií a po uvedení přípravku na trh

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Telmisartan/ Hydrochlorot hiazid Sandoz	Telmisartan ^a	Hydrochlorothiazid
Infekce a infestace	Sepse včetně případů vedoucích k úmrtí		vzácné ²	
	Bronchitida	Vzácné		
	Faryngitida	Vzácné		
	Sinusitida	Vzácné		
	Infekce horních cest dýchacích		méně časté	
	Infekce močových cest		méně časté	
	Cystitida		méně časté	
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)			není známo ²
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie		méně časté	
	Eozinofilie		vzácné	
	Trombocytopenie		vzácné	vzácné
	Trombocytopenická purpura			vzácné
	Aplastická anémie			není známo
	Hemolytická anémie			velmi vzácné
	Selhání kostní dřeně			velmi vzácné
	Leukopenie			velmi vzácné
	Agranulocytóza			velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce		vzácné	
	Hypersenzitivita		vzácné	velmi vzácné
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalémie	méně časté		velmi časté
	Hyperurikémie	vzácné		časté
	Hyponatrémie	vzácné	vzácné	časté
	Hyperkalémie		méně časté	
	Hypoglykémie (u diabetických pacientů)		vzácné	

	Hypomagnezémie			časté
	Hyperkalcémie			vzácné
	Hypochloremická alkalóza			velmi vzácné
	Pokles chuti k jídlu			časté
	Hyperlipidémie			velmi časté
	Hyperglykémie			vzácné
	Nedostatečná kompenzace diabetu mellitu			vzácné
Psychiatrické poruchy	Úzkost	méně časté	vzácné	
	Deprese	vzácné	méně časté	vzácné
	Insomnie	vzácné	méně časté	
	Poruchy spánku	vzácné		vzácné
Poruchy nervového systému	Závrať	časté		vzácné
	Synkopa	méně časté	méně časté	
	Parestezie	méně časté		vzácné
	Somnolence		vzácné	
	Bolest hlavy			vzácné
Poruchy oka	Poruchy vidění	vzácné	vzácné	vzácné
	Rozmazané vidění	vzácné		
	Akutní glaukom s uzavřeným úhlem			není známo
	Efuze cévnatky			není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	méně časté	méně časté	
Srdeční poruchy	Tachykardie	méně časté	vzácné	
	Arytmie	méně časté		vzácné
	Bradykardie		méně časté	
Cévní poruchy	Hypotenze	méně časté	méně časté	
	Ortostatická hypotenze	méně časté	méně časté	časté
	Nekrotizující vaskulitida			velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	méně časté	méně časté	
	Respirační tíseň	vzácné		velmi vzácné
	Pneumonitida	vzácné		velmi vzácné
	Plicní edém	vzácné		velmi vzácné
	Kašel		méně časté	
	Intersticiální plicní nemoc		velmi vzácné ^{1,2}	
	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)			velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Průjem	méně časté	méně časté	časté
	Sucho v ústech	méně časté	vzácné	
	Flatulence	méně časté	méně časté	
	Bolest břicha	vzácné	méně časté	

	Zácpa	vzácné		vzácné
	Dyspepsie	vzácné	méně časté	
	Zvracení	vzácné	méně časté	časté
	Gastritida	vzácné		
	Abdominální diskomfort		vzácné	vzácné
	Nauzea			časté
	Pankreatitida			velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální jaterní funkce/onemocnění jater	vzácné ²	vzácné ²	
	Žloutenka			vzácné
	Cholestáza			vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém (včetně případů vedoucích k úmrtí)	vzácné	vzácné	
	Erytém	vzácné	vzácné	
	Pruritus	vzácné	méně časté	
	Vyrážka	vzácné	méně časté	časté
	Hyperhidróza	vzácné	méně časté	
	Kopřivka	vzácné	vzácné	časté
	Ekzém		vzácné	
	Polékový kožní výsev		vzácné	
	Toxický kožní výsev		vzácné	
	Lupus-like syndrom (syndrom připomínající lupus)			velmi vzácné
	Fotosenzitivní reakce			vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza			velmi vzácné
	Erythema multiforme			není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad	méně časté	méně časté	
	Svalové spasmy (křeče v dolních končetinách)	méně časté	méně časté	není známo
	Myalgie	méně časté	méně časté	
	Artralgie	vzácné	vzácné	
	Bolest končetin (bolest dolních končetin)	vzácné	vzácné	
	Bolest šlach (příznaky připomínající tendinitidu)		vzácné	

	Systémový lupus erythematoses	vzácné ¹		velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Porucha funkce ledvin		méně časté	není známo
	Akutní selhání ledvin		méně časté	méně časté
	Glykosurie			vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektilní dysfunkce	méně časté		časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi	méně časté	méně časté	
	Onemocnění podobné chřipce	vzácné	vzácné	
	Bolest	vzácné		
	Astenie (slabost)		méně časté	není známo
	Pyrexie			není známo
Vyšetření	Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	méně časté	vzácné	
	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	vzácné	méně časté	
	Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi	vzácné	vzácné	
	Zvýšení hodnoty jaterních enzymů	vzácné	vzácné	
	Snížení hodnoty hemoglobinu		vzácné	

¹ Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.

² Podrobnější informace jsou uvedeny níže v příslušných podbodech.

^a 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 %). Nežádoucí účinky uvedené výše 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.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intestinální angioedém

Po užití antagonistů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny případy intestinálního angioedému (viz bod 4.4).

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 nálezný 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 digitálních 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 hypotenzi, 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 1 (AT_1). S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT_1 , který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nevykazuje na receptoru AT_1 žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT_2 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 bloádou 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.

Farmakodynamické účinky

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 lisinapilem).

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 dvojitě 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

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 placebu.

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 ramipilem, zatímco hypotenze byla hlášena častěji u telmisartanu.

Kombinace telmisartanu s ramipilem nepřinesla další prospěch oproti ramiprilu nebo telmisartanu samotnému. Při kombinaci byla numericky vyšší kardiovaskulární mortalita a mortalita ze všech příčin. V rameni s kombinací byl navíc významně vyšší výskyt hyperkalemie, selhání funkce ledvin, hypotenze a synkopy. Proto se použití kombinace telmisartanu s ramipilem u této 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 známými 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 fixní kombinace dávek 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. Telmisartan se při opakovaném podávání v plazmě významně nekumuluje. Hydrochlorothiazid vykazuje lineární farmakokinetiku.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu pacientů starších a pacientů mladších 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. Nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu na samčí nebo samičí fertilitu.

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 myší. 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., Pikrtova 1737/1a, 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

8. 8. 2025