

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg tablete
Telmisartan HCT Teva 80 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg tablete
Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 175,10 mg laktoze monohidrata in 56,74 mg sorbitola (E420)

Telmisartan HCT Teva 80 mg/25 mg tablete
Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 354,20 mg laktoze monohidrata in 56,74 mg sorbitola (E420)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg tablete: rdeča in bela do umazano bela dvoslojna tableta v obliki kapsule z razdelilno zarezo na rdeče obarvani strani (dimenzija: približno 16,5 x 8,0 mm). Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.
Telmisartan HCT Teva 80 mg/25 mg tablete: rumena in bela do umazano bela dvoslojna tableta v obliki kapsule z razdelilno zarezo na rumeno obarvani strani (dimenzija: približno 18,0 x 8,0 mm). Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg tablete, s fiksno kombinacijo, je indicirano za odrasle pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati s samim telmisartanom.
Zdravilo Telmisartan HCT Teva 80 mg/25 mg tablete, s fiksno kombinacijo, je indicirano za odrasle pri katerih krvnega tlaka ni mogoče ustrezno uravnati z zdravilom Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg tablet (80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida) ali odrasle, katerih krvni tlak je bil pred tem ustrezno stabiliziran z ločenim dajanjem telmisartana in hidroklorotiazida.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom, naj jemljejo zdravilo Telmisartan HCT Teva. Pred prehodom na zdravljenje s fiksno kombinacijo je priporočljivo, da najprej individualno prilagodimo odmerka posameznih sestavin kombinacije. Kadar bolnikovo klinično stanje dopušča, se lahko odločimo za neposreden prehod z monoterapije na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

- Zdravilo Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno nadzorovati z 80 mg telmisartana.
- Zdravilo Telmisartan HCT Teva 80 mg/25 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg, ali bolnikom, ki jemljejo telmisartan in hidroklorotiazid posebej in imajo ustaljen krvni tlak. Zdravilo Telmisartan HCT Teva tablete je na voljo tudi v odmerku 80 mg/12,5 mg.

Posebne populacije:

Bolniki z ledvično okvaro

Priporočamo periodične kontrolne preglede delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blagim do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter se ne sme prekoračiti odmerka zdravila Telmisartan HCT Teva 40 mg/12,5 mg 1-krat na dan. Zdravilo Telmisartan HCT Teva ni indicirano za bolnike s hudim okvarjenim delovanjem jeter. Tiazide moramo previdno dajati bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Telmisartan HCT Teva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Tablete zdravila Telmisartan HCT Teva se jemljejo peroralno enkrat na dan. Jemati jih je treba s tekočino, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost za druge sulfonamidne derivate (ker je hidroklorotiazid sulfonamidni derivat),
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- holestaza in obolenja z zaporo žolčevoda,
- huda jetrna okvara,
- huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min),
- refraktorna hipokaliemija, hiperkalcemija.

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti receptorjev angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje

z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistami receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistami receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Zdravila Telmisartan HCT Teva ne smemo dajati bolnikom s holestazo, z obolenji z zaporo žolčevoda ali s hudim jetrnim popuščanjem (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan v glavnem izloča z žolcem. Pri njih lahko pričakujemo zmanjšan jetrni očistek telmisartana.

Zdravilo Telmisartan HCT Teva moramo previdno dajati tudi bolnikom z motnjami v delovanju jeter ali napredujočo jetrno boleznijo, ker lahko že manjše spremembe ravnovesja tekočin in elektrolitov povzročijo jetrno komo. Z zdravilom Telmisartan HCT Teva pri bolnikih z jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Ledvično-žilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, poveča nevarnost hude hipotenzije in ledvičnega popuščanja.

Ledvična okvara in presaditev ledvic

Zdravila Telmisartan HCT Teva ne dajemo bolnikom s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). z uporabo zdravila Telmisartan HCT Teva pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. z zdravilom Telmisartan HCT Teva je malo izkušenj pri bolnikih, ki imajo blago do zmerno okvaro ledvic, zato so priporočljivi periodični kontrolni pregledi serumskih ravni kalija, kreatinina in sečne kisline. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic se lahko pojavi azotemija, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki.

Znotraj-žilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, uživanja hrane z omejeno količino soli, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja je treba uravnati pred zdravljenjem z zdravilom Telmisartan HCT Teva.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvarjenim delovanjem ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3).

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, hiperkaliemiji in spremembah delovanja ledvic (tudi akutni ledvični odpovedi) kot posledicah zaviranja sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki delujejo na ta sistem. Zato dvojne blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. dajanja telmisartana z drugimi zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron) ne priporočajo. Če je hkratno dajanje potrebno, je treba natančno spremljati ledvično funkcijo.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Pri bolnikih, kjer sta žilni tonus in delovanje ledvic pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z zdravili, ki delujejo na ta sistem, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki delujejo z zaviranjem sistema renin-angiotenzin, zato zanje zdravljenja z zdravilom Telmisartan HCT Teva ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za uporabo drugih vazodilatatorjev velja posebna previdnost pri dajanju zdravila Telmisartan HCT Teva bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Učinki na presnovo in endokrini sistem

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo, medtem ko se lahko pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, pojavi hipoglikemija. Pri teh bolnikih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju glukoze v krvi. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko razvijejo klinični znaki latentnega diabetesa mellitusa.

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki povezujejo zvišanje ravni holesterola in trigliceridov, vendar za odmerek po 12,5 mg, ki ga vsebuje zdravilo Telmisartan HCT Teva, poročajo le o minimalnih ali nikakršnih tovrstnih učinkih.

Pri nekaterih bolnikih lahko jemanje tiazidov povzroči hiperurikemijo ali napad protina.

Motnje elektrolitskega ravnovesja

Enako kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, so potrebni periodični kontrolni pregledi ravni elektrolitov v serumu v ustreznih časovnih razmikih.

Tiazidi, tudi hidroklorotiazid, lahko povzročijo motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov (tudi hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki, ki kažejo na motnje ravnovesja tekočin ali elektrolitov, so suha usta, žeja, astenija, brezvoljnost, dremavica, nemir, mišična bolečina ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, npr. slabost ali bruhanje (glejte poglavje 4.8).

- Hipokaliemija

Sočasno jemanje telmisartana in tiazidnih diuretikov zmanjšuje možnost razvoja hipokaliemije, ki jo povzročajo tiazidni diuretiki. Možnost, da se bo hipokaliemija pojavila, je večja pri bolnikih z jetno cirozo, s povečano diurezo ali pri bolnikih, ki peroralno ne dobivajo ustreznih odmerkov elektrolitov, in pri sočasnem zdravljenju s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (glejte poglavje 4.5).

- Hiperkaliemija

Zaradi antagonističnega delovanja zdravilne učinkovine telmisartan v zdravilu Telmisartan HCT Teva na receptorje za angiotenzin II (AT1) je možna tudi hiperkaliemija. Za zdravilo Telmisartan HCT Teva ne poročajo o klinično pomembni hiperkaliemiji.

Dejavniki tveganja za njen razvoj so ledvično popuščanje ali srčno popuščanje ali obe obolenji in diabetes mellitus. Če se bolniki zdravijo z zdravilom Telmisartan HCT Teva, moramo biti previdni pri sočasnem dajanju diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih nadomestkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

- Hiponatriemija in hipokloremična alkalozna

Ni podatkov, ki bi kazali, da zdravilo Telmisartan HCT Teva zmanjša ali prepreči hiponatriemijo, ki jo povzročajo diuretiki. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

- Hiperkalciemija

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija s sečem in občasno blago zvišajo njegovo raven v serumu, kadar ni znanih motenj njegove presnove. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavo delovanja obščitnice je treba tiazide ukiniti.

- Hipomagneziemija

Pokazalo se je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija s sečem, kar lahko povzroči hipomagneziemijo (glejte poglavje 4.5).

Sorbitol in laktoza monohidrat

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat in sorbitol.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo in/ali galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Etnične razlike

Kaže, da telmisartan, tako kot drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri drugih rasah, kar je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Splošno

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo pri bolnikih z ali brez anamneze alergije ali bronhialne astme, vendar so preobčutljivostne reakcije verjetnejše pri bolnikih, ki imajo omenjena obolenja v anamnezi. Pri uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, poročajo o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa.

Za tiazidne diuretike so poročali o primerih fotosenzibilnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzibilna reakcija, ga je priporočljivo prekiniti. Če je treba diuretik ponovno uvesti, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi ultravijoličnimi žarki.

Akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamid hidroklorotiazid lahko povzroči idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptoma sta akutno poslabšanje ostrine vida ali očesna bolečina, ki se značilno pojavita v nekaj urah do nekaj tednih po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev uporabe hidroklorotiazida. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporaba kombinacije telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvarjenim delovanjem ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri drugih bolnikih pa je ne priporočajo (glejte poglavji 4.3, 4.4).

Litij

Za sočasno jemanje litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) poročajo o reverzibilnem povečanju serumskih koncentracij litija in njegove toksičnosti. O redkih tovrstnih primerih poročajo tudi za antagoniste receptorjev angiotenzina II (vključno z zdravilom

Telmisartan HCT Teva). Sočasnega dajanja litija in zdravila Telmisartan HCT Teva ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Če je kombinirano zdravljenje nujno potrebno, je priporočljivo pazljivo spremljanje serumske ravni litija.

Zdravila, ki povzročajo izgubo kalija in hipokaliemijo (npr. drugi kaliuretični diuretiki, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, natrijev benzilpenicilat, salicilna kislina in derivati)

Če moramo naštetih zdravila predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazida in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Ta zdravila lahko povečajo učinek hidroklorotiazida na serumski kalij (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki lahko zvišajo raven kalija ali povzročijo hiperkaliemijo (npr. zaviralci ACE; diuretiki, ki varčujejo s kalijem; kalijeve nadomestki; nadomestki soli, ki vsebujejo kalij; ciklosporin ali druga zdravila, kot je natrijev heparinat)

Če moramo naštetih zdravila predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazida in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Izkušnje z drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje sistema renin-angiotenzin, kažejo, da lahko sočasno dajanje teh zdravil zvišajo raven kalija v serumu, in jih zato ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija:

Priporočamo periodično spremljanje ravni kalija v serumu in EKG, kadar dajemo zdravilo Telmisartan HCT Teva hkrati z zdravili, na delovanje katerih vplivajo motnje serumskega kalija (npr. z glikozidi digitalisa ali antiaritmiki). Enako velja za jemanje z naslednjimi zdravili, ki lahko povzročijo torsades de pointes (med njimi tudi z nekaterimi antiaritmiki), ker je hipokaliemija predispozicijski dejavnik za pojav torsades de pointes:

- antiaritmiki skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- nekateri antipsihotiki (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- drugo (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Glikozidi digitalisa

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki jo povzročajo tiazidi, poveča možnost nastanka aritmije, inducirane z digitalisom (glejte poglavje 4.4).

Digoksin

Pri hkratnem dajanju telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Drugi antihipertenzivi

Telmisartan lahko poveča hipotenzivni učinek drugih antihipertenzivov.

Antidiabetiki (peroralni antidiabetiki in insulin)

Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetika (glejte poglavje 4.4).

Metformin

Moramo ga dajati previdno zaradi nevarnosti laktatne acidoze, ki jo povzroči funkcionalna motnja delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

Holestiramin in holestipolove smole

V prisotnosti anionskih izmenjalnih smol je motena absorpcija hidroklorotiazida.

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno,

zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo diuretične, natriuretične in antihipertenzivne učinke tiazidnih diuretikov ter antihipertenzivne učinke antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo previdno dajati zlasti starejšim bolnikom. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju delovanja ledvic.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Simpatomimetiki (npr. noradrenalin)

Učinek simpatomimetikov se lahko zmanjša.

Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

Zdravila za zdravljenje protina (npr. probenecid, sulfinpirazon in alopurinol)

Včasih je treba prilagoditi odmerek urikozurikov, ker lahko hidroklorotiazid zviša raven sečne kisline v serumu. Včasih je treba povečati odmerek probenecida ali sulfinpirazona. Sočasno dajanje tiazida lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko zaradi zmanjšane izločanja zvišajo raven kalcija v serumu. Če so kalcijevi nadomestki nujno potrebni, je treba spremljati serumsko raven kalcija in njegov odmerek ustrezno prilagoditi.

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Tiazidi lahko povečajo hiperglikemični učinek zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in diazoksida.

Antiholinergiki (npr. atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost tiazidnih diuretikov, ker zmanjšajo motiliteto prebavil in upočasnijo praznjenje želodca.

Amantadin

Tiazidi lahko povečajo nevarnost neželenih učinkov amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvica in povečajo njihove mielosupresivne učinke.

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin.

Poleg tega alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Telmisartan HCT Teva pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroči toksične učinke pri plodu (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste receptorjev angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušenj z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, je malo. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja placentno. Zaradi farmakološkega mehanizma delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentno perfuzijo in lahko pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje gestacijskega edema, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije zaradi možnosti zmanjšanja plazemskega volumna in pojava placentne hipoperfuzije, če ni ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

Dojenje

Ker o uporabi zdravila Telmisartan HCT Teva med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, za katere je varnost uporabe med dojenjem bolj raziskana.

Majhna količina hidroklorotiazida se izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo pospešeno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporabe zdravila Telmisartan HCT Teva med dojenjem ne priporočajo. Če doječe matere zdravilo Telmisartan HCT Teva uporabljajo med dojenjem, morajo biti njegovi odmerki čim nižji.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov telmisartana in hidroklorotiazida na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki, ki vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da lahko antihipertenzivno zdravljenje, na primer z zdravilom Telmisartan HCT Teva, včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek je bila omotica. Resen neželeni učinek angioedem se pojavi redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Poročila z randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanj kažejo, da je celokupna pogostnost neželenih učinkov zdravila Telmisartan HCT Teva primerljiva s pogostnostjo neželenih učinkov samega telmisartana. V kliničnih preskušanjih je sodelovalo 1471 bolnikov, ki so bili naključno razvrščeni v skupini, od katerih je ena prejela telmisartan in hidroklorotiazid (835), druga pa samo telmisartan (636). Vpliva velikosti odmerka na neželene učinke niso ugotavljali. Med neželenimi učinki in spolom, starostjo ali raso bolnikov ni bilo korelacije.

Celokupna pogostnost in vzorec (pojavljanja) neželenih učinkov sta bila pri zdravilu Telmisartan HCT Teva 80 mg/25 mg in pri zdravilu Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg primerljiva. Vpliva velikosti odmerka na neželene učinke niso ugotavljali. Med neželenimi učinki in spolom, starostjo ali raso bolnikov ni bilo korelacije.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih in so se pojavljali pogosteje ($p \leq 0,05$) pri telmisartanu in hidroklorotiazidu kot pri placebo, so naštetih po organskih sistemih. Čeprav jih v kliničnih preskušanjih niso zasledili, se med zdravljenjem z zdravilom Telmisartan HCT Teva lahko pojavijo neželeni učinki, za katere je znano, da spremljajo zdravljenje s posameznima sestavinama zdravila.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, za katero veljajo naslednji kriteriji: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: bronhitis, faringitis, sinuzitis

Bolezni imunskega sistema

Redki: poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa¹

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hipokaliemija

Redki: hiperurikemija, hiponatriemija

Psihiatrične motnje

Občasni: anksioznost

Redki: depresija

Bolezni živčevja

Pogosti: omotica

Občasni: sinkopa, parestezija

Redki: nespečnost, motnje spanja

Očesne bolezni

Redki: motnje vida, meglen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica

Srčne bolezni

Občasni: tahikardija, aritmije

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja

Redki: dihalna stiska (tudi pnevmonitis in pljučni edem)

Bolezni prebavil

Občasni: driska, suha usta, napenjanje

Redki: abdominalna bolečina, zaprtje, dispepsija, bruhanje, gastritis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: motnje delovanja jeter/jetrna bolezen²

Bolezni kože in podkožja

Redki: angioedem (lahko povzroči tudi smrt), eritem, pruritus, izpuščaj, hiperhidroza, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

Občasni: bolečina v hrbtu, mišični spazem, mialgija

Redki: artralgija, mišični krči, bolečine v okončini

Motnje reprodukcije in dojk

Občasni: erektilna disfunkcija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: bolečina v prsnem košu

Redki: gripi podobna bolezen, bolečina

Preiskave

Občasni: zvišana raven sečne kisline v krvi

Redki: zvišana raven kreatinina v krvi, zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, zvišana raven jetrnih encimov

¹: Na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila.

²: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«.

Dodatni podatki o posameznih sestavinah zdravila

Neželeni učinki, o katerih so poročali za posamezni sestavini zdravila, se lahko pojavijo tudi pri zdravilu Telmisartan HCT Teva, čeprav jih v kliničnih preskušanjih kombinacije niso zasledili.

Telmisartan:

Pojavnost neželenih učinkov je bila enako pogosta kot pri placebo.

Skupna pogostnost neželenih učinkov, o kateri so poročali za telmisartan (41,4 %), je bila večinoma primerljiva s podatki za placebo (43,9 %) v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom. Našteti neželeni učinki zdravila so zbrani iz vseh kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se s telmisartanom zdravili zaradi hipertenzije, ali pri bolnikih starih 50 let ali starejših, z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: okužba zgornjih dihal, okužba sečil, tudi cistitis

Redki: sepsa, tudi s smrtnim izidom³

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija
Redki: eozinofilija, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema
Redki: preobčutljivost, anafilaktične reakcije

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: hiperkaliemija
Redki: hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

Srčne bolezni
Občasni: bradikardija

Bolezni živčevja
Redki: somnolenca

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Občasni: kašelj
Zelo redki: intersticijska pljučna bolezen³

Bolezni prebavil
Redki: želodčne težave

Bolezni kože in podkožja
Redki: ekcem, medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti
Redki: artroza, bolečina v kitah

Bolezni ledvic in sečil
Občasni: ledvična okvara (tudi akutna ledvična odpoved)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Občasni: astenija

Preiskave
Redki: znižan hemoglobin

³: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »*Opis izbranih neželenih učinkov*«

Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid lahko povzroči ali poslabša hipovolemijo, kar lahko privede do neravnovesja elektrolitov (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki neznane pogostosti, o katerih so poročali med samostojno uporabo hidroklorotiazida:

Infekcijske in parazitske bolezni
Neznana: sialoadenitis

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Neznana: aplastična anemija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema
Neznana: anafilaktične reakcije, preobčutljivost

Bolezni endokrinega sistema
Neznana: neurejenost sladkorne bolezni

Presnovne in prehranske motnje

Neznana: anoreksija, zmanjšan apetit, elektrolitsko neravnovesje, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija

Psihiatrične motnje

Neznana: nemir

Bolezni živčevja

Neznana: omotica

Očesne bolezni

Neznana: ksantopsija, akutni glavkom zaprtega zakotja

Žilne bolezni

Neznana: nekrotizirajoči vaskulitis

Bolezni prebavil

Neznana: pankreatitis, želodčne težave

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Neznana: hepatocelularna zlatenica, holestatska zlatenica

Bolezni kože in podkožja

Neznana: lupusu podoben sindrom, fotosenzibilne reakcije, kožni vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

Neznana: oslabeledost

Bolezni sečil

Neznana: intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic, glikozurija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Neznana: pireksija

Preiskave

Neznana: zvišana raven trigliceridov

*Opis izbranih neželenih učinkov***Nenormalno delovanje jeter ali jetrna bolezen**

O večini primerov nenormalnega delovanja jeter ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v raziskavi PROFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni dokazana.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju telmisartana pri ljudeh je malo podatkov. Koliko hidroklorotiazida se odstrani s hemodializo, ni raziskano.

Simptomi

Najizrazitejša učinka po prevelikem odmerku telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročila navajajo še bradikardijo, vrtoglavico, bruhanje, zvišanje ravni kreatinina v serumu in akutno ledvično odpoved. Prevelik odmerek hidroklorotiazida povzroči izgubo elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija) in hipovolemijo zaradi prevelike diureze. Najpogostejša znaka in simptoma prevelikega odmerka sta navzea in zaspanost. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali izrazitejšo aritmijo pri sočasnem jemanju digitalisovih glikozidov ali nekaterih antiaritmikov.

Zdravljenje

Telmisartan se s hemodializo ne odstrani. Bolnika je treba skrbno spremljati, zdravimo pa simptomatsko in podporno. Ukrepamo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja prevelikega odmerka in resnost simptomov. Priporočena ukrepa sta povzročitev bruhanja ali izpiranje želodca ali oba. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju po prevelikem odmerku. Potrebna je pogosta kontrola serumskih elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestimo v ležeč položaj in mu takoj začnemo nadomeščati sol in volumen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti receptorjev angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA07.

Zdravilo Telmisartan HCT Teva je kombinacija antagonist receptorjev angiotenzina II telmisartana in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida. Kombinacija obeh sestavin ima aditiven antihipertenzivni učinek, zato učinkoviteje znižuje krvni tlak kot posamični sestavini.

Zdravilo Telmisartan HCT Teva v enem odmerku na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak v celotnem razponu odmerjanja.

Telmisartan je peroralno učinkovit antagonist receptorjev angiotenzina II, podtipa 1 (AT1), s specifičnim delovanjem. z veliko afiniteto spodriava angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT1, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT1 nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT2 niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega raven telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) - encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, ki jih povzroča bradikinin.

Pri zdravih prostovoljcih 80 mg odmerek telmisartana skoraj povsem zavre zvišanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku

zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja. Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka so potrdile meritve pri največjem učinku in tik pred naslednjim odmerkom (v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bil pri 40 mg in 80 mg odmerkih telmisartana količnik med pojemanjem učinka in največjim učinkom vedno nad 80 %).

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na hitrost pulza. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

V dvojno slepi, nadzorovani klinični raziskavi (n = 687 bolnikov, pri katerih so ocenili učinkovitost) pri bolnikih, ki se niso odzivali na zdravljenje s kombinacijo 80 mg/12,5 mg, je kombinacija 80 mg/25 mg v primerjavi s stalnim zdravljenjem s kombinacijo 80 mg/12,5 mg dodatno znižala krvni tlak za 2,7/1,6 mmHg (SKT/DKT) (razlika v prilagojenih srednjih spremembah glede na izhodiščno vrednost). V nadaljnji raziskavi s kombinacijo 80 mg/25 mg se je krvni tlak nadalje znižal (skupno za 11,5/9,9 mmHg) (SKT/DKT).

V analizi združenih podatkov iz dveh podobnih 8-tedenskih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih raziskav, v katerih je bilo primerjano zdravilo kombinacija valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (n = 2121 bolnikov, pri katerih so ocenili učinkovitost), je bilo znižanje krvnega tlaka pri kombinaciji telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg značilno večje, in sicer za 2,2/1,2 mmHg (SKT/DKT) (razlika v prilagojenih srednjih spremembah glede na izhodiščno vrednost).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno zviša na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

V preskušanju PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) se je pri bolnikih, starih 50 let in starejših, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri bolnikih, zdravljenih s placebom [RR 1,43 (95-odstotni interval zaupanja 1,00 do 2,06)]. Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse [RR 2,07 (95 odstotni interval zaupanja 1,14 do 3,76)]. Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Učinki telmisartana na umrljivost in obolevnost zaradi srčno-žilnih bolezni še niso raziskani.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov še ni povsem raziskan. Tiazidi vplivajo na mehanizme ponovne absorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih in tako neposredno in v približno enakih količinah povečujejo izločanje natrija in klorida. Diuretični učinek hidroklorotiazida zmanjša volumen plazme, poveča aktivnost renina v plazmi in izločanje aldosterona, zaradi česar se poveča izguba kalija s sečem in bikarbonata ter zmanjša količina kalija v serumu. Sočasno dajanje telmisartana predvidoma deluje, zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, reverzibilno na izgubo kalija, do katere prihaja pri teh diuretikih. Hidroklorotiazid sproži diurezo v 2 urah, doseže največji učinek približno po 4 urah, njegovo delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Epidemiološke raziskave so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje obolevnosti in umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni.

Učinki fiksne kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida na umrljivost in obolevnost zaradi srčno-žilnih bolezni še niso znani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kaže, da sočasno dajanje hidroklorotiazida in telmisartana pri zdravih osebah ne spremeni farmakokinetike ene ali druge učinkovine.

Absorpcija

Telmisartan: Telmisartan doseže po peroralnem dajanju največjo koncentracijo v 0,5 do 1,5 ure. Njegova absolutna biološka uporabnost je bila po dajanju odmerkov po 40 mg in 160 mg 42- oz. 58-odstotna. Hrana nekoliko zmanjša njegovo biološko uporabnost. Pri tem se območje pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) zmanjša za približno 6 % pri tabletah po 40 mg in za približno 19 % pri odmerkih po 160 mg. Tri ure po dajanju so koncentracije v plazmi pri jemanju na tešče in s hrano podobne. Nekoliko zmanjšano območje pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Farmakokinetika peroralnega telmisartana je v razponu odmerkov od 20 to 160 mg nelinearna, koncentracije v plazmi se pri rastočem odmerjanju večajo neproporcionalno (C_{max} in AUC). Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Hidroklorotiazid: Po peroralnem dajanju zdravila Telmisartan HCT Teva doseže hidroklorotiazid največjo koncentracijo približno v 1,0 uri do 3,0 urah. Glede na skupno količino hidroklorotiazida, ki se izloči skozi ledvice, je njegova absolutna biološka uporabnost približno 60 %

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Navidezen volumen porazdelitve je približno 500 l, kar kaže na dodatno tkivno vezavo.

V plazmi se 68 % hidroklorotiazida veže na beljakovine. Njegov navidezen volumen porazdelitve je 0,83 do 1,14 l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se presnavlja s konjugacijo v farmakološko neaktivni acilglukuronid. Glukuronid osnovne učinkovine je edini znani presnovek pri človeku. Po enkratnem odmerku s ¹⁴C označenega telmisartana odpade na glukuronid približno 11 % radioaktivnosti, izmerjene v plazmi. Izoencimi citokroma P450 pri presnavljanju telmisartana ne sodelujejo.

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja.

Izločanje

Telmisartan: Po intravenskem ali peroralnem dajanju s ¹⁴C označenega telmisartana se je večina odmerka (> 97 %) izločila z blatom po biliarni poti. V seču so izmerili le neznatno količino. Skupni očistek telmisartana iz plazme je po peroralnem dajanju > 1500 ml/min. Končna razpolovna doba izločanja je bila > 20 ur.

Hidroklorotiazid se skoraj v celoti izloči v obliki nespremenjene zdravilne učinkovine s sečem. Približno 60 % peroralnega odmerka se izloči v 48 urah. ledvični očistek je približno 250 do 300 ml/min. Končna razpolovna doba izločanja je 10 do 15 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med starejšimi bolniki in bolniki, mlajšimi od 65 let, ne razlikuje.

Spol

Koncentracije telmisartana v plazmi so pri ženskah večinoma 2- do 3-krat večje kot pri moških. Vendar v kliničnih preskušanjih pri ženskah niso zasledili pomembno večjega odziva krvnega tlaka niti večje pogostnosti ortostatske hipotenzije. Odmerka ni treba prilagoditi. Tudi plazemske koncentracije hidroklorotiazida se pri ženskah nagibajo k nekoliko večjim vrednostim. Ta pojav ne velja za klinično pomembnega.

Ledvična okvara

Izločanje skozi ledvice ne poveča očistka telmisartana. Redke izkušnje pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (s kreatininskim očistkom 30 do 60 ml/min in srednjo vrednostjo približno 50 ml/min) kažejo, da bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati. Telmisartan se s hemodializo ne izloča iz telesa. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic se hidroklorotiazid počasneje izloča. V študiji, ki so jo izvedli pri bolnikih s srednjo vrednostjo kreatininskega očistka 90 ml/min, je bila razpolovna doba izločanja hidroklorotiazida podaljšana. Pri bolnikih brez ledvične funkcije je razpolovna doba izločanja približno 34 ur.

Jetrna okvara

Farmakokinetične raziskave so pri bolnikih z jetrno okvaro odkrile skoraj 100-odstotno povečanje absolutne biološke uporabnosti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične varnostne študije, v katerih so telmisartan in hidroklorotiazid sočasno dajali normotenzivnim podganam in psom, odmerki, ki so ustrezali tistim v kliničnem terapevtskem razponu, niso imeli učinkov, ki bi se razlikovali od onih, ki so znani za posamezni zdravilni učinkovini. Kaže, da pridobljeni toksikološki izvidi za terapevtsko uporabo pri človeku niso pomembni.

Dodatnih predkliničnih študij s fiksno kombinacijo zdravila 80 mg/25 mg niso izvedli. Predklinične varnostne študije, v katerih so telmisartan in hidroklorotiazid sočasno dajali normotenzivnim podganam in psom, odmerki, ki so ustrezali tistim v kliničnem terapevtskem razponu, niso imeli učinkov, ki bi se razlikovali od onih, ki so znani za posamezni zdravilni učinkovini. Kaže, da pridobljeni toksikološki izvidi za terapevtsko uporabo pri človeku niso pomembni.

Toksikološki izvidi, ki so znani tudi iz predkliničnih študij o zaviralcih angiotenzinske konvertaze in antagonistih receptorjev angiotenzina II, so bili: zmanjšanje parametrov rdečih krvničk (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita); spremembe ledvične hemodinamike (povečana vsebnost dušika v sečnini v krvi in kreatinina); povečana aktivnost renina v plazmi; hipertrofija oz. hiperplazija jukstaglomerulnih celic in poškodba želodčne sluznice. Poškodbe v želodcu so lahko preprečili ali ublažili s peroralnim dajanjem solne raztopine in s skupinsko nastanitvijo živali. Pri psih so zasledili razširitev ledvičnih tubulov in atrofijo. Menijo, da so naštetih pojavi posledica farmakološkega delovanja telmisartana.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Telmisartan v *in vitro* študijah pri podganah in miših ni imel mutagenih učinkov ali pomembnejšega klastogenega delovanja in ni deloval kancerogeno. Študije o hidroklorotiazidu so v nekaterih eksperimentalnih modelih nezanesljivo potrdile genotoksični ali kancerogeni učinek, vendar obsežne izkušnje z uporabo hidroklorotiazida pri ljudeh ne kažejo na povezavo med njegovo uporabo in novotvorbami.

Podatki o možnih toksičnih učinkih na plod kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida so v poglavju 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Telmisartan HCT Teva 80 mg/12,5 mg tablete
 natrijev hidroksid
 hipromeloza
 sorbitol (E420)
 meglumin
 manitol (E421)
 smukec

magnezijev stearat
laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza
rdeči železov oksid (E172)

Telmisartan HCT Teva 80 mg/25 mg tablete

natrijev hidroksid
hipromeloza
sorbitol (E420)
meglumin
manitol (E421)
smukec
magnezijev stearat
laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminij pretisni omot (OPA/Al/PVC/Al)

Pakiranja: 7, 10, 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 50x1, 56, 60, 84, 90, 90x1, 98, 100, 112, 120, 156 ali 300 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02161/001-038

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10.05.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 07. 2015