

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Telmisartan/hidroklorotiazid Lek 80 mg/12,5 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Vsebuje 306,8 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Bele do skoraj bele, ovalne, bikonveksne obložene tablete z vtisnjeno številko 80 na eni strani in 12.5 na drugi strani (15,4 mm x 8,0 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek, fiksna kombinacija (40 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida in 80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida), je indicirano za odrasle, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

- Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek 40 mg/12,5 mg lahko enkrat na dan dajemo bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno nadzorovati s 40 mg telmisartana.
- Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek 80 mg/12,5 mg lahko enkrat na dan dajemo bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno nadzorovati z 80 mg telmisartana.

Ledvična okvara

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

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter odmerki ne sme prekoračiti odmerka zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek 40 mg/12,5 mg enkrat na dan. Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek ni indicirano za bolnike s hudo jetrno okvaro. Tiazide moramo previdno dajati bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Odmerka ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Jemanje tablet Telmisartan/hidroklorotiazid Lek je peroralno enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

Potrebni previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so obložene tablete higroskopične. Obložene tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na katero koli zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- preobčutljivost na 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),
- refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija,
- Sočasna uporaba zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek z zdravili, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek ne smemo dajati bolnikom s holestazo, z obolenji z zaporo žolčevoda ali močno zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan v glavnem izloča z žolčem. Pri teh bolnikih lahko pričakujemo zmanjšan jetrni očistek telmisartana.

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

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča tveganje za hudo hipertenzijo in zmanjšanje delovanja ledvic.

Ledvična okvara in transplantacija ledvic

Zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek se ne sme uporabljati pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Z uporabo zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. Z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Lek je malo izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem 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.

Znotrajžilna hipovolemija

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

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

Če sta žilni tonus in delovanje ledvic pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z zdravili, katera 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 renin-angiotenzinskega sistema, zato za te bolnike uporaba zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek ni priporočljiva.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev velja posebna previdnost pri dajanju zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek 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 krvnega sladkorja. Če je indicirano, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko razvijejo klinični znaki latentne sladkorne bolezni.

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki povezujejo povečanje ravni holesterola in trigliceridov, vendar za odmerek 12,5 mg, ki ga vsebuje zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek, poročajo 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.

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 jetrno 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 telmisartana v zdravilu Telmisartan/hidroklorotiazid Lek na receptorje za angiotenzin II (AT₁) se lahko pojavi hiperkaliemija. Za telmisartan/hidroklorotiazid niso poročali o klinično pomembni hiperkaliemiji. Dejavniki tveganja za njen razvoj so zmanjšano delovanje ledvic in/ali srčno popuščanje in sladkorna bolezen. Če se bolniki zdravijo z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Lek, moramo biti previdni pri sočasnem dajanju diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih pripravkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

– Hiponatriemija in hipokloremična alkalozna

Ni podatkov, ki bi kazali, da telmisartan/hidroklorotiazid zmanjša ali prepreči hiponatriemijo, ki jo povzročajo diuretiki. Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga ni potrebno zdraviti.

– Hiperkalcemija

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

– Hipomagneziemija

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

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Posebna opozorila glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbciijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Etnične razlike

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

Drugo

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

Splošno

Preobčutljivostne reakcije na hidroklorotiazid se lahko pojavijo pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme in pri bolnikih brez te anamneze, vendar so te bolj verjetne pri bolnikih, ki imajo omenjene bolezni v anamnezi.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov, vključno z 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, je zdravljenje priporočljivo prekiniti. Če je treba diuretik ponovno uvesti, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi ultravijoličnimi žarki.

Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico odstop žilnice z okvaro vidnega polja, akutno prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Med simptomi sta akutno poslabšanje ostrine vida ali očesna bolečina, ki se običajno pojavita v nekaj urah do nekaj tednih po začetku jemanja zdravila.

Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitve uporabe hidroklorotiazida. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem posegu. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma

zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Akutna respiratorna toksičnost

Po jemanju hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne respiratorne stiske (acute respiratory distress syndrome - ARDS). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do nekaj urah po zaužitju hidroklorotiazida. Na začetku simptomi vključujejo dispnejo, zvišano telesno temperaturo, poslabšanje delovanja pljuč in hipotenzijo. Če obstaja sum na diagnozo ARDS, je treba prekiniti jemanje zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek in začeti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazida se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je ARDS po zaužitju hidroklorotiazida v preteklosti že pojavil.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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 antagonist angiotenzina II (vključno z zdravili, ki vsebujejo kombinacijo telmisartan/hidroklorotiazid). Sočasno dajanje litija in zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Če je kombinirano zdravljenje nujno potrebno, je med sočasno uporabo priporočljivo pazljivo spremljanje serumske ravni litija.

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

Če moramo našeta 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 povečajo raven kalija ali povzročijo hiperkaliemijo (npr. zaviralci ACE, diuretiki, ki varčujejo s kalijem, kalijeve pripravki, nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ciklosporin ali druga zdravila, kot je natrijev heparinat)

Če moramo našeta zdravila predpisati hkrati s kombinacijo hidroklorotiazida in telmisartana, priporočamo spremljanje ravni kalija v plazmi. Izkušnje z drugimi zdravili, ki zavirajo delovanje renin-angiotenzinskega sistema, kažejo, da lahko sočasno dajanje teh zdravil poveča 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/hidroklorotiazid Lek 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 predisponirajoči 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, trifluorperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimoqid, 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 sočasnem dajanju telmisartana skupaj z digoksinom, so opazili povečanja mediane največje plazemske koncentracije digoksina (49 %) in najnižje koncentracije (20%). Pri uvajanju, prilagajanju in ukinitvi telmisartana, je treba spremljati koncentracijo digoksina, da se ohrani koncentracijo v terapevtskem območju.

Drugi antihipertenzivi

Telmisartan lahko poveča hipotenzivni učinek drugih antihipertenzivov.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Antidiabetiki (peroralni antidiabetiki in insulin)

Včasih je treba prilagoditi odmerke 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 (NSAR) (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 (npr. 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 AUC₀₋₂₄ in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Presorski amini (npr. noradrenalin)

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša.

Nedepolarizirajoči mišični relaksanti s perifernim delovanjem (npr. tubokurarin)

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

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

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

Kalcijeve soli

Tiazidni diuretiki lahko zaradi manjšega izločanja povečajo raven kalcija v serumu. Če so kalcijevi nadomestki ali zdravila, ki varčujejo s kalcijem, (npr. zdravljenje z vitaminom D) 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 tveganje za neželene učinke amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravil skozi ledvice 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 angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale 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 povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobna tveganja obstajajo 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 angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

Izkušnje z jemanjem hidroklorotiazida med nosečnostjo, zlasti v prvem trimesečju, so omejene. Študije na živalih so nezadostne. Hidroklorotiazid prehaja skozi posteljico. Na osnovi 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

Telmisartan

Ker o uporabi zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek med dojenjem ni podatkov, njegova uporaba ni priporočena, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali nedonošenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostni profili so bolj raziskani.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v manjših količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih povzročajo pospešeno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Lek med dojenjem ni priporočena. Če doječe matere zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek uporabljajo med dojenjem, morajo biti njegovi odmerki karseda majhni.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek lahko včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostnejši neželeni učinek zdravila je bil omotica. Redko se lahko pojavi resen angioedem ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$).

Poročila iz randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanj kažejo, da je celokupna pogostnost neželenih učinkov kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 40 mg/12,5 mg in 80 mg/12,5 mg 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.

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 s kombinacijo telmisartan/hidroklorotiazid lahko pojavijo neželeni učinki, za katere je znano, da se pojavijo pri zdravljenju s posameznima učinkovinama 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.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Redki	bronhitis, faringitis, sinuzitis
Bolezni imunskega sistema	Redki	poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa ¹
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	hipokaliemija
	Redki	hiperurikemija, hiponatriemija
Psihiatrične motnje	Občasni	anksioznost
	Redki	depresija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica
	Občasni	sinkopa, parastezija
	Redki	nespečnost, motnje spanja
Očesne bolezni	Redki	motnje vida, meglen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vrtočlavica
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/ bolezen jeter ²
Bolezni kože in podkožja	Redki	angioedem (lahko povzroči tudi smrt), eritem, pruritus, izpuščaj, hiperhidroza, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	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	povečana raven sečne kisline v krvi
	Redki	povečana raven kreatinina v krvi, povečana raven kreatin-fosfokinaze v krvi, povečana raven jetrnih encimov

¹Na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila

²Za 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 kombinaciji telmisartan/hidroklorotiazid, čeprav jih v kliničnih preskušanjih kombinacije niso zasledili.

Telmisartan

Pojavnost neželenih učinkov je bila približno enako pogosta pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot pri bolnikih, zdravljenih s telmisartanom.

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 srčnožilne dogodke.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	okužba zgornjih dihal, okužba sečil, tudi cistitis
	Redki	sepsa, tudi z usodnim izidom ³
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 bolezen ³
Bolezni prebavil	Redki	želodčne težave
Bolezni kože in podkožja	Redki	ekcem, izpuščaj zaradi zdravila, toksični kožni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki	artroza, bolečina v kitah
Bolezni sečil	Občasni	ledvična okvara (tudi akutna ledvična odpoved)
Splošne težave in spremembe na mestu	Občasni	astenija
Preiskave	Redki	znižan hemoglobin

³Za 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, o katerih so poročali med samostojno uporabo hidroklorotiazida:

Organski sistem	pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	neznana pogostnost	sialoadenitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	trombocitopenija (včasih s purpuro)

	neznana pogostnost	aplastična anemija, hemolitična anemija, odpoved kostnega mozga, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	neznana pogostnost	anafilaktične reakcije, preobčutljivost
Bolezni endokrinega sistema	neznana pogostnost	nezadostno uravnana sladkorna bolezen
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipomagneziemija
	redki	hiperkalcemija
	zelo redki	hipokloremična alkalozna
	neznana pogostnost	anoreksija, zmanjšan apetit, elektrolitsko neravnovesje, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija
Psihiatrične motnje	neznana pogostnost	nemir
Bolezni živčevja	redki	glavobol
	neznana pogostnost	občutek omotice
Očesne bolezni	neznana pogostnost	ksantopsija, akutna miopija, akutni glavkom zaprtega zakotja, odstop žilnice
Žilne bolezni	neznana pogostnost	nekrotizirajoči vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	sindrom akutne respiratorne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4.)
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
	neznana pogostnost	pankreatitis, želodčne težave
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	neznana pogostnost	hepatocelularna zlatenica, holestazna zlatenica
Bolezni kože in podkožja	neznana pogostnost	sindrom podoben lupusu, fotosenzibilnostne reakcije, kožni vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	neznana pogostnost	oslabelost
Bolezni sečil	neznana pogostnost	intersticijski nefritis, motnje delovanja ledvic, glikozurija
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	neznana pogostnost	nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom) ⁴
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	neznana pogostnost	pireksija

Preiskave	neznana pogostnost	povečana raven trigliceridov
-----------	--------------------	------------------------------

⁴Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

Nenormalno delovanje jeter ali bolezen jeter

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

Sepsa

V primerjavi s placebom je bila v preskušanju PRoFESS pri zdravljenju s telmisartanom opažena povečana 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.

⁴Nemelanomski kožni rak

Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.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, omotico, bruhanje, povečanje ravni kreatinina v serumu in akutno ledvično odpoved. Prevelik odmerok 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 in/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: Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs) in diuretiki, oznaka ATC: C09DA07

Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Lek 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. Kombinacija telmisartan/hidroklorotiazid v enem odmerku na dan učinkovito in enakomerno znižuje krvni tlak v celotnem razponu odmerjanja.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno učinkovit antagonist receptorjev angiotenzina II, podtipa 1 (AT₁), s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodrina 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, katere povzroča bradikinin.

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

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov še ni povsem znan. 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 in izguba bikarbonata s sečem ter zmanjša količina kalija v serumu. Sočasno dajanje telmisartana domnevno deluje zaradi blokade renin-angiotenzinaldosteronskega sistema, 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.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje esencialne hipertenzije

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 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).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča 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.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni

V raziskavi ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčnožilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, prehodni ishemični napad (TIA), periferno arterijsko bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 z dokazano okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo), torej pri populaciji s povečanim tveganjem za srčnožilne dogodke.

Bolnike so naključno razvrstili v tri skupine, ki so prejemale telmisartan po 80 mg (n = 8542), ramipril po 10 mg (n = 8576) ali kombinacijo telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg (n = 8502). Srednje opazovalno obdobje je bilo 4,5 let.

Telmisartan je podobno učinkovito kot ramipril zmanjšal primarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Podobno pojavnost primarnega opazovanega dogodka so ugotovili v obeh skupinah: s telmisartanom (16,7 %) in z ramiprilom (16,5 %). Pri zdravljenju s telmisartanom je bilo razmerje ogroženosti v primerjavi z ramiprilom 1,01 (97,5-odstotni IZ 0,93 do 1,10, p (enakovrednost) = 0,0019 pri mejni vrednosti 1,13). Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s telmisartanom 11,6 %, z ramiprilom pa 11,8 %.

Telmisartan je učinkoval podobno kot ramipril na vnaprej opredeljeni sekundarni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,99 (97,5- odstotni IZ 0,90 do 1,08), p (enakovrednost) = 0,0004], in je bil primarni opazovani dogodek v referenčni raziskavi HOPE (The Heart Outcome Prevention Evaluation Study), v kateri so ramipril primerjali s placebom.

V raziskavi TRANSCEND so bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE, na podlagi vključitvenih meril, ki so bila podobna kot v raziskavi ONTARGET, naključno razvrstili v dve skupini: s telmisartanom po 80 mg (n = 2954) ali placebom (n = 2972), ki so ju jemali dodatno ob standardni zdravstveni oskrbi. Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pri pojavnosti primarnega, sestavljenega opazovanega dogodka (kot so srčnožilna smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi zastojnega srčnega popuščanja) med skupinama ni bilo statistično značilne razlike [15,7 % v skupini s telmisartanom in 17,0 % v skupini s placebom ob razmerju ogroženosti 0,92 (95-odstotni IZ 0,81 do 1,05, p = 0,22)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom na podlagi njegovega učinka na vnaprej opredeljen sekundarni, sestavljeni opazovani dogodek, ki je zajemal srčnožilno smrt, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni IZ 0,76 do 1,00, p = 0,048)]. Za srčnožilno umrljivost koristnost tega zdravljenja ni bila dokazana (razmerje ogroženosti 1,03, 95-odstotni IZ 0,85 do 1,24).

Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan, so manj pogosto poročali o kašlju in angioedemu kot pri zdravljenih z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija med zdravljenjem s telmisartanom pogostejša.

Kombiniranje telmisartana in ramiprila ni pokazalo dodatne prednosti v primerjavi z jemanjem samo ramiprila ali samo telmisartana. Umrljivost bodisi zaradi srčnožilnih ali vseh vzrokov je bila pri zdravljenju s kombinacijo numerično večja. Poleg tega je bila v skupini, ki je jemala kombinacijo zdravil, značilno večja

pojavnost hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope. Iz tega sledi, da pri opisani populaciji uporaba kombinacije telmisartana in ramiprila ni priporočena.

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 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.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Za podrobnejše informacije glejte zgoraj pod naslovom Preprečevanje srčnožilnih bolezni. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni učinki in resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Epidemiološke raziskave so pokazale, da dolgotrajno zdravljenje s hidroklorotiazidom zmanjša tveganje obolenosti in umrljivost zaradi srčnožilnih bolezni.

Učinki fiksne kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida na umrljivost in obolenost zaradi srčnožilnih bolezni še niso raziskani.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno \geq 50.000 mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obojev (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje

med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih (~ 25.000 mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih (~ 100.000 mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje fiksno kombinacijo telmisartana in hidroklorotiazida za vse podskupine pediatrične populacije s hipertenzijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

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. Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Hidroklorotiazid: Po peroralnem dajanju kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid doseže hidroklorotiazid največjo koncentracijo v plazmi približno v 1,0 do 3,0 urah. Glede na skupno količino hidroklorotiazida, ki se izloči skozi ledvice, je njegova absolutna biološka uporabnost približno 60-odstotna.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen 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 matične spojine je edini znani presnovek pri človeku. Po enkratnem odmerku s C^{14} 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 C^{14} označenega telmisartana se je večina odmerka (> 97 %) izločila z blatom po biliarni poti. V seču so izmerili le nezatno količino. Skupni očistek telmisartana iz plazme je po peroralnem dajanju > 1500 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja je bil > 20 ur.

Hidroklorotiazid se skoraj v celoti izloči v obliki nespremenjene učinkovine s sečem. Približno 60 % peroralnega odmerka se izloči v 48 urah. Ledvični očistek je približno 250 do 300 ml/min. Končni razpolovni čas izločanja je 10 do 15 ur.

Linearnost/Nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno apliciranega telmisartana ni linearna v razponu odmerkov od 20 do 160 mg, koncentracije v plazmi se pri povečevanju odmerkov večajo neproportionalno (C_{max} in AUC).

Hidroklorotiazid kaže linearno farmakinetiko.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se med starejšimi 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 telmisartanovega očistka. 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 ledvičnim delovanjem odmerka ni treba prilagajati. Telmisartan se s hemodializo ne izloča iz telesa. Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem se hidroklorotiazid počasneje izloča. V preskušanju, ki so ga izvedli pri bolnikih s srednjo vrednostjo kreatininskega očistka 90 ml/min, je bil razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljšan. Pri bolnikih brez ledvične funkcije je razpolovni čas izločanja približno 34 ur.

Jetrna okvara

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične študije o varnosti, 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 tistih, ki so znani za posamezni snovi. Kaže, da toksikološki izvidi v študijah na živalih za terapevtsko uporabo pri človeku niso pomembni.

Toksikološki izvidi, ki so znani tudi iz predkliničnih študij o zaviralcih angiotenzinske konvertaze in antagonistih 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 raztopine natrijevega klorida 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 s hidroklorotiazidom so v nekaterih eksperimentalnih modelih nesporno potrdile genotoksični ali kancerogeni učinek

Podatki o možnih fetotoksičnih učinkih kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida so navedeni v poglavju 4.6.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

natrijev hidroksid
meglumin
povidon K25 (E1201)
laktoza monohidrat
povidon K30 (E1201)
krospovidon (vrsta A) (E1202)
laktoza
magnezijev stearat (E470b)

Obloga:

makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
citronska kislina monohidrat (E330)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz Alu/Alu, ki vsebujejo 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 obloženih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/13/01509/012, 014-022, 034

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 9. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 4. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 4. 2022