

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 40 mg/12,5 mg tablete

Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 80 mg/12,5 mg tablete

Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 80 mg/25 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida.

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

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožni snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat in sorbitol (E420).

Ena tableta vsebuje 57 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 147,04 mg sorbitola (E420).

Ena tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 294,08 mg sorbitola (E420).

Ena tableta vsebuje 114 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 294,08 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete 40 mg/12,5 mg: dvoslojne, izbočene, ovalne tablete, bele do skoraj bele ali rožnato-bele barve na eni strani in roza marmorirane na drugi strani, velikosti 15 mm x 7 mm.

Tablete 80 mg/12,5 mg: dvoslojne, izbočene, ovalne tablete, bele do skoraj bele ali rožnato-bele barve na eni strani in roza marmorirane na drugi strani, velikosti 18 mm x 9 mm.

Tablete 80 mg/25 mg: dvoslojne, izbočene, ovalne tablete, bele do rumenkasto bele barve na eni strani in rumeno marmorirane na drugi strani, velikosti 18 mm x 9 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

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

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

Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma, fiksna kombinacija (80 mg telmisartana in 25 mg hidroklorotiazida), je indicirano za odrasle, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartana in 12,5 mg hidroklorotiazida), ali za odrasle, ki jemljejo telmisartan in hidroklorotiazid posebej in imajo ustaljen krvni tlak.

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Bolniki, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati s samim telmisartanom, jemljejo zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma. 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/hidroklorotiazid Billev Pharma po 40 mg/12,5 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno nadzorovati s 40 mg telmisartana.
- Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma po 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/hidroklorotiazid Billev Pharma 80 mg/25 mg lahko dajemo enkrat na dan bolnikom, pri katerih krvnega tlaka ne moremo ustrezno uravnati z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 80 mg/12,5 mg, ali bolnikom, ki jemljejo telmisartan in hidroklorotiazid posebej in imajo ustaljen krvni tlak.

*Posebne populacije:*

### Bolniki z ledvično okvaro

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

### Bolniki z jetrno okvaro

Odmerek za bolnike z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter ne sme prekoračiti odmerka zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma po 40 mg/12,5 mg 1-krat na dan. Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma ni indicirano za bolnike s hudim jeternim odpovedovanjem. 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/hidroklorotiazid Billev Pharma pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

### Način uporabe

Jemanje tablet Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma je peroralno enkrat na dan 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,

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- huda ledvična okvara (kreatininski očistek < 30 ml/min),
- refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija.

Sočasna uporaba zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

##### Jetrna okvara

Zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 njih lahko pričakujemo zmanjšan jetrni očistek telmisartana.

Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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/hidroklorotiazid Billev Pharma pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ni 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 nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja delovanja ledvic.

##### Ledvična okvara in ledvični presadek

Zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma ne dajemo bolnikom z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininskim očistkom < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Z uporabo zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. Z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja je treba uravnati pred zdravljenjem z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma.

##### Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkalemijo 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.

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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, 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 renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma ne priporočamo.

#### Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za uporabo drugih vazodilatatorjev velja posebna previdnost pri dajanju zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 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/hidroklorotiazid Billev Pharma, 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 telmisartanove sestavine v zdravilu Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma na receptorje za angiotenzin II (AT<sub>1</sub>) je možna tudi hiperkaliemija. Za zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma ne poročajo o klinično pomembni hiperkaliemiji. Dejavniki tveganja za njen razvoj so zmanjšano delovanje ledvic ali srčno popuščanje ali obe obolenji in diabetes mellitus. Če se bolniki zdravijo z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma,

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 alkalozia

Ni podatkov, ki bi kazali, da zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 hiperkalciemija 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 (E420) in laktoza monohidrat

To zdravilo vsebuje laktozo monohidrat in sorbitol (E420). 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 črni 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 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. Preobčutljivostne reakcije so verjetnejše pri bolnikih, ki imajo omenjena obolenja v anamnezi. Pri uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, poročajo o poslabšanju ali aktiviranju systemskega 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 izpostavljen 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**

Litij

Za sočasno jemanje litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) poročajo o

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

reverzibilnem povečanju serumskih koncentracij litija in njegove toksičnosti. O redkih tovrstnih primerih poročajo tudi za antagoniste angiotenzina II (vključno z zdravilom Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma). Sočasnega dajanja litija in zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 benzilpenicilinat, 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; kalijevi pripravki; 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 renin-angiotenzinskega sistema, 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/hidroklorotiazid Billev Pharma 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, 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 sočasni uporabi 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.

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 pogostostjo 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)

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

#### Presorski amini (npr. noradrenalin)

Njihov učinek se lahko zmanjša.

#### Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)

Hidroklorotiazid lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

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

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

#### Kalcijeve soli

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

#### Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid

Tiazidi lahko povečajo hiperglikemični učinek antagonistov 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.



1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 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 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, oligohidramnij, 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. Otroke, katerih matere so prejemale antagoniste 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

Ker o uporabi zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane.

Majhna količina hidroklorotiazida se izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo pospešeno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporabe zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma med dojenjem ne priporočajo. Če doječe matere zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma uporabljajo med dojenjem, morajo biti njegovi odmerki karseda majhni.

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 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/hidroklorotiazid Billev Pharma, včasih povzroči omotico ali dremavost.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

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

Poročila z randomiziranih, nadzorovanih kliničnih preskušanj kažejo, da je celokupna pogostnost neželenih učinkov zdravila Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 kombinaciji telmisartana in hidroklorotiazida 80 mg/25 mg in pri kombinaciji telmisartana in hidroklorotiazida 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/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 lupusa<sup>1</sup>

#### Presnovne in prehranske motnje

Občasni: hipokaliemija

Redki: hiperurikemija, hiponatriemija

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 bolezen<sup>2</sup>

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.

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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/hidroklorotiazid Billev Pharma, 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 srčnožilne dogodke.

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: okužba zgornjih dihal, okužba sečil, tudi cistitis  
Redki: sepsa, tudi z usodnim izidom<sup>3</sup>

#### 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<sup>3</sup>

#### 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

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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, akutna miopija, 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

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### 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: 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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, 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.

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### 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: Zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem; antagonisti angiotenzina II in diuretiki, oznaka ATC: C09DA07.

Zdravilo Telmisartan/hidroklorotiazid Billev Pharma je kombinacija antagonista 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/hidroklorotiazid Billev Pharma 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 (AT<sub>1</sub>), s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodrina angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT<sub>1</sub>, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT<sub>1</sub> nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT<sub>2</sub> 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 odmerki telmisartana po 80 mg 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 odmerkih po 40 mg in 80 mg 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

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 zdravljenje 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.

#### Preprečevanje srčnožilnih bolezní

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 80 mg telmisartana in 10 mg ramiprila (n = 8502). Srednje opazovalno obdobje je bilo 4,5 leta.

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).



1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 priporočljiva.

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.

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. 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 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.

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 deluje, predvidoma zaradi blokade renin-angiotenzin-aldosteronskega 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. 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.

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 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/hidroklorotiazid Billev Pharma 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-odstotna.

### 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 matične spojine je edini znani presnovek pri človeku. Po enkratnem odmerku s <sup>14</sup>C 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 <sup>14</sup>C 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 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

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 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 preskušanju, ki so ga 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**

**Dodatnih predkliničnih raziskav s fiksno kombinacijo zdravila 80 mg/25 mg niso izvedli.**

Predklinične raziskave 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 onih, ki so znani za posamezni učinkovini. Kaže, da toksikološki izvidi v raziskavah na živalih za terapevtsko uporabo pri človeku niso pomembni.

Toksikološki izvidi, ki so znani tudi iz predkliničnih raziskav 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 jukstaklomerulnih 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. Raziskave 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 fetotoksičnih učinkih kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida so v poglavju 4.6.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hidroksipropilceluloza (E463)  
laktoza monohidrat

1.3.1	Telmisartan + Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

magnezijev stearat (E572)  
 manitol (E421)  
 meglumin  
 povidon  
 brezvodni koloidni silicijev dioksid  
 natrijev hidroksid (E524)  
 natrijev stearilfumarat  
 sorbitol (E420)  
 rdeči železov oksid (E172) – *samo v tabletah po 40 mg/12,5 mg in 80 mg/12,5 mg*  
 rumeni železov oksid (E172) – *samo v tabletah po 80 mg/25 mg*

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.  
 Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC folija//Al folija): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 in 98 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Billev Pharma ApS, Slotsmarken 10, 2970 Hørsholm, Danska

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

H/14/01508/001-027

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

Datum prve odobritve: 14. 2. 2014  
 Datum zadnjega podaljšanja: 16. 5. 2018

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 1. 2018