

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Tolvecom 40 mg/5 mg/12,5 mg tablete
Tolvecom 80 mg/5 mg/12,5 mg tablete
Tolvecom 80 mg/10 mg/12,5 mg tablete
Tolvecom 80 mg/10 mg/25 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tolvecom 40 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolvecom 80 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana, 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolvecom 80 mg/10 mg/12,5 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolvecom 80 mg/10 mg/25 mg tablete:

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana, 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza

Ena 40 mg/5 mg/12,5 mg tableta vsebuje 54,3 mg laktoze.

Ena 80 mg/5 mg/12,5 mg tableta vsebuje 108,7 mg laktoze.

Ena 80 mg/10 mg/12,5 mg tableta vsebuje 108,7 mg laktoze.

Ena 80 mg/10 mg/25 mg tableta vsebuje 108,7 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tolvecom 40 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

Okrogle, bikonveksne, dvoslojne tablete. En sloj tablete je bele ali skoraj bele barve, označen z L1.

Drugi sloj tablete je rjavkasto rumene barve, lisast.

Velikost tablete: premer pribl. 10 mm

Tolvecom 80 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

Ovalne, bikonveksne, dvoslojne tablete. En sloj tablete je bele ali skoraj bele barve, označen z L2.

Drugi sloj tablete je rožnate barve, lisast.

Velikost tablete: pribl. 18 mm x 9 mm

Tolvecom 80 mg/10 mg/12,5 mg tablete:

Ovalne, bikonveksne, dvoslojne tablete. En sloj tablete je bele ali skoraj bele barve, označen z L3.

Drugi sloj tablete je oranžne barve, lisast.

Velikost tablete: pribl. 18 mm x 9 mm

Tolvecom 80 mg/10 mg/25 mg tablete:

Ovalne, bikonveksne, dvoslojne tablete. En sloj tablete je bele ali skoraj bele barve, označen z L4.

Drugi sloj tablete je rjavkasto rumene barve, lisast.

PI Text110748 1	- Updated:	Page 1 of 27
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Velikost tablete: pribl. 18 mm x 9 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tolvecom je indicirano kot nadomestno zdravilo za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, katerih stanje je ustrezno nadzorovano s sočasnim jemanjem amlodipina ter kombinacije telmisartana in hidroklorotiazida v ločenih tabletah ter v odmerkih, ki so enaki kot v tem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni dnevni odmerek je ena tableta ustrezne jakosti.
To zdravilo ni primerno za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Tolvecom, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo stabilnih odmerkov vseh treh anihipertenzivnih učinkovin. Odmerek mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Zdravilo Tolvecom je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.3). Izkušenj s telmisartan/hidroklorotiazidom pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro je malo, vendar ne kažejo neželenih učinkov na ledvice, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Priporočamo periodične kontrolne preglede delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4). Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo okvare ledvic, zato je priporočljivo običajno odmerjanje. Telmisartana in amlodipina se z dializo ne da odstraniti.

Okvara jeter

Zdravilo Tolvecom je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Odmerek za bolnike z blago do zmerno okvaro jeter ne sme prekoračiti odmerka 40/5/12,5 mg enkrat na dan. Tiazide moramo previdno dajati bolnikom z zmanjšanim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.4). Pri povečevanju odmerka amlodipina je potrebna previdnost. Farmakokinetike amlodipina pri hudi okvari jeter niso preučili.

Starostniki

Odmerek ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Tablete zdravila Tolvecom se jemljejo peroralno, s tekočino, s hrano ali brez nje.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine 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, anurija),
- refraktarna hipokaliemija, hiperkalcemija,
- huda hipotenzija,
- šok (vključno s kardiogenim šokom),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu,
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. močno izražena aortna stenoza).

Sočasna uporaba zdravila Tolvecom in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenja z blokatorji 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 blokatorji angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Okvara jeter

Zdravila Tolvecom 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 Tolvecom moramo dajati previdno 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 Tolvecom pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem jeter ni izkušenj.

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje. Pri povečevanju odmerka amlodipina je potrebna previdnost.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

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.

Okvara ledvic in presajena ledvica

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravila Tolvecom ne smemo dajati bolnikom z močno zmanjšanim delovanjem ledvic (kreatininskim očistkom < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3). Z uporabo zdravila Tolvecom pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. Z zdravilom Tolvecom 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. Telmisartan se ne odstrani iz krvi s hemofiltracijo in se ga ne da odstraniti z dializo.

Spremembe v koncentracijah amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipin se z dializo ne da odstraniti.

Bolniki z zmanjšanim volumnom in/ali zmanjšano količino natrija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi, zlasti po prvem odmerku, in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, uživanja hrane z omejeno količino soli ter driske ali bruhanja se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja, zlasti zmanjšan volumen in/ali zmanjšano količino natrija, je treba uravnati pred zdravljenjem z zdravilom Tolvecom. Pri uporabi hidroklorotiazida so bili opaženi osamljeni primeri hiponatriemije, ki so jo spremljali nevrološki simptomi (navzea, progresivna dezorientiranost, apatija).

Dvojna blokada renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev 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, blokatorjev 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 blokatorjev 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 boleznijo ledvic, 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 zanje zdravljenja z zdravilom Tolvecom ne priporočamo.

Zožitev aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za uporabo drugih vazodilatatorjev velja posebna previdnost pri dajanju zdravila bolnikom z zožitvijo aortne 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 odmere insulina ali peroralnega antidiabetika. Med zdravljenjem s tiazidi se lahko razvijejo klinični znaki latentnega diabetesa mellitusa.

Z zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki povezujejo povečanje ravni holesterola in trigliceridov, vendar za odmere po 12,5 mg, ki ga vsebuje zdravilo Tolvecom, poročajo le o minimalnih ali nikakršnih

PI Text110748 1	- Updated:	Page 4 of 27
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 Tolvecom na receptorje za angiotenzin II (AT1) je možna tudi hiperkaliemija. Za zdravilo Tolvecom 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 Tolvecom, moramo biti previdni pri sočasnem dajanju diuretikov, ki varčujejo s kalijem, kalijevih pripravkov ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij (glejte poglavje 4.5).

- Hipokloremična alkaloz

Pomanjkanje klorida je običajno blago in ga ni treba 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 tiazide ukiniti.

- Hipomagneziemija

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

Etnične razlike

Kaže, da telmisartan, tako kot drugi blokatorji 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.

Ishemična srčna bolezen

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

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolnikov, ki imajo omenjena obolenja v anamnezi. Pri uporabi tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, poročajo o poslabšanju ali aktiviranju sistemskega eritematoznega lupusa. Za tiazidne diuretike so poročali o primerih fotosenzibilnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzibilna reakcija, ga je priporočljivo prekiniti. Če je treba diuretik ponovno uvesti, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi ultravijoličnimi žarki.

Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja

Zdravila, ki vsebujejo sulfonamide ali njihove derivate, lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki ima za posledico odstop žilnice z okvaro vidnega polja, 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.

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) (glejte poglavje 4.8). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomskega kožnega raka.

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 ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Akutna toksičnost za dihalna

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Tolvecom ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Bolniki s srčnim popuščanjem

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje srčnožilne zaplete in umrljivost.

Laktoza in natrij

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

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezane s telmisartanom in hidroklorotiazidom

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 blokatorje angiotenzina II (vključno z zdravilom Tolvecom). Sočasnega dajanja litija in zdravila Tolvecom 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 benzilpenicilin, salicilna kislina in derivati)

Če moramo naštetna 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).

Jodirana kontrastna sredstva

V primeru dehidracije, ki jo povzročijo diuretiki, obstaja povečano tveganje za akutno funkcionalno odpoved ledvic, zlasti pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranega sredstva je potrebna rehidracija.

Zdravila, ki lahko povečajo 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 naštetna 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 telmisartan/hidroklorotiazid 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. amjodaron, 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 sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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, blokatorjev 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 (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 blokatorjev receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasno dajanje blokatorjev 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.

Simpatikomimetiki (npr. noradrenalin)

Njihov učinek 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

PI Text110748 1	- Updated:	Page 8 of 27
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

Amantadin

Tiazidi lahko povečajo nevarnost neželenih učinkov amantadina.

Citotoksična zdravila (npr. ciklofosfamid, metotreksat)

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

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

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

Povezane z amlodipinom

Vplivi drugih zdravil na amlodipin

Zaviralci CYP3A4: Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji CYP3A4: O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka) lahko povzroči znižanje plazemske koncentracije amlodipina. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija): Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus: Ob sočasni uporabi amlodipina in takrolimusa obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi. Farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasn. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Klaritromicin: Klaritromicin je zaviralec CYP3A4. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno s klaritromicinom.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (mTOR): Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih s presajeno ledvico, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0–40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju vrednosti ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Simvastatin: Sočasno jemanje večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročilo povečanje izpostavljenosti simvastatinu za 77 % v primerjavi z jemanjem samega simvastatina. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je treba dnevni odmerek simvastatina omejiti na 20 mg.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Tolvecom je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3.) Zdravilo Tolvecom v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljivo in se lahko uporablja samo, ko ni druge varnejše izbire in ko bolezen sama predstavlja večje tveganje za mater in plod (glejte poglavje 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi telmisartana/hidroklorotiazida 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 blokatorjev 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 blokatorji angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z blokatorji angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost blokatorjem 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 blokatorjem angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale blokatorje 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.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo niso ugotavljali. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Uporaba zdravila Tolvecom med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, je treba dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane.

O uporabi telmisartana med dojenjem ni podatkov.

Majhna količina hidroklorotiazida se izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov povzročajo pospešeno diurezo in lahko zavrejo nastajanje mleka.

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Plodnost

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

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Tolvecom lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zdravilo Tolvecom lahko včasih povzroči omotico, sinkopo ali vrtoglavico. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Tolvecom, pojavlja omotica, glavobol, utrujenost ali navzea, je njihova zmožnost reagiranja lahko zmanjšana.

Če se ti neželeni dogodki pojavijo pri bolnikih, se morajo izogibati potencialno nevarnim opravilom, kot je vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem, so somnolenca, omotica, glavobol, palpitacije, vročinski oblivi, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost. Redko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) se lahko pojavi resen angioedem.

Pregled neželenih učinkov v obliki preglednice

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti, za katero veljajo naslednji kriteriji: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); 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 sistemi v skladu s podatkovno bazo MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost			
		telmisartan/hidroklorotiazid	telmisartan ^a	hidroklorotiazid	amlodipin
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa, tudi z usodnim izidom		redki ²		
	bronhitis	redki			
	faringitis	redki			
	sinuzitis	redki			
	okužba zgornjih dihal		občasni		
	okužba sečil		občasni		
	cistitis		občasni		
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	nemelanomski kožni rak (bazalocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)			neznana pogostnost ²	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija		občasni		
	eozinofilija		redki		
	trombocitopenija		redki	redki	zelo redki
	trombocitopenična purpura			redki	
	aplastična anemija			neznana pogostnost	
	hemolitična anemija			zelo redki	
	odpoved kostnega mozga			zelo redki	
	levkopenija			zelo redki	zelo redki
	agranulocitoza			zelo redki	
	anafilaktična reakcija		redki		

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost		redki	zelo redki	
	alergijske reakcije				zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija	občasni		zelo pogosti	
	hiperurikemija	redki		pogosti	
	hiponatriemija	redki	redki	pogosti	
	hiperkaliemija		občasni		
	hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)		redki		
	hipomagnezija			pogosti	
	hiperkalcemija			redki	
	hipokloremična alkaloza			zelo redki	
	zmanjšan apetit			pogosti	
	hiperlipidemija			zelo pogosti	
	hiperglikemija			redki	zelo redki
	neurejenost sladkorne bolezni			redki	
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni	redki		občasni
	depresija	redki	občasni	redki	občasni
	nespečnost	redki	občasni		občasni
	motnje spanja	redki		redki	
	zmedenost				redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	občasni	redki	pogosti
	sinkopa	občasni	občasni		občasni
	parestezija	občasni		redki	občasni
	somnolenca		redki		pogosti
	glavobol			redki	pogosti
	tremor, motnje v zaznavanju okusa, hipoestezija				občasni
	hipertonija, periferna nevropatija				zelo redki

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	ekstrapiramidna motnja				neznana pogostnost
Očesne bolezni	okvara vida	redki	redki	redki	pogosti
	meglen vid	redki			
	akutni glavkom zaprtega zakotja			neznana pogostnost	
	odstop žilnice			neznana pogostnost	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtočlavičica	občasni	občasni		
	tinitus				občasni
Srčne bolezni	tahikardija	občasni	redki		občasni
	artimije	občasni		redki	občasni
	bradikardija		občasni		občasni
	palpitacije				pogosti
	atrijska fibrilacija				občasni
	miokardni infarkt				zelo redki
Žilne bolezni	hipotenzija	občasni	občasni		občasni
	ortostatska hipotenzija	občasni	občasni	pogosti	
	nekrotizirajoč i vaskulitis			zelo redki	
	vročinski oblivi				pogosti
	vaskulitis				zelo redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni	občasni		pogosti
	dihalna stiska	redki		zelo redki	
	pnevmonitis	redki		zelo redki	
	pljučni edem	redki		zelo redki	
	kašelj		občasni		občasni
	intersticijska bolezen pljuč		zelo redki ^{1,2}		
	akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (glejte poglavje 4.4)			zelo redki	
	rinitis				občasni
	driska	občasni	občasni	pogosti	pogosti

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Bolezni prebavil	suha usta	občasni	redki		občasni
	napenjanje	občasni	občasni		
	abdominalna bolečina	redki	občasni		pogosti
	zaprtje	redki		redki	pogosti
	dispepsija	redki	občasni		pogosti
	bruhanje	redki	občasni	pogosti	občasni
	gastritis	redki			zelo redki
	nelagodje v trebuhu		redki	redki	
	navzea			pogosti	pogosti
	pankreatitis			zelo redki	zelo redki
	spremembe pri odvajanju blata				pogosti
	hiperplazija dlesni				zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	motnje v delovanju jeter/jetrna bolezen	redki ²	redki ²		
	zlatenica			redki	zelo redki
	holestaza			redki	
	hepatitis				zelo redki
Bolezni kože in podkožja	angioedem	redki	redki		zelo redki
	eritem	redki	redki		
	pruritus	redki	občasni		občasni
	izpuščaj	redki	občasni	pogosti	občasni
	hiperhidroza	redki	občasni		občasni
	urtikarija	redki	redki	pogosti	občasni
	ekcem		redki		
	medikamentni izpuščaj		redki		
	toksični kožni izpuščaj		redki		
	lupusu podoben sindrom			zelo redki	
	fotosenzibilna reakcija			redki	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza			zelo redki	neznana pogostnost
	multiformni eritem			neznana pogostnost	zelo redki
	alopecija, purpura,				občasni

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	razbarvanje kože, eksantem				
	Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem				zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu	občasni	občasni		občasni
	mišični spazem (krči v nogah)	občasni	občasni	neznana pogostnost	pogosti
	mialgija	občasni	občasni		občasni
	artralgija	redki	redki		občasni
	bolečine v okončini (bolečine v nogi)	redki	redki		
	bolečina v kitah (simptomi, podobni kot pri tendonitisu)		redki		
	sistemski eritematozni lupus	redki ¹		zelo redki	
	otekanje gležnjev				pogosti
Bolezni sečil	ledvična okvara		občasni	neznana pogostnost	
	akutna ledvična odpoved		občasni	občasni	
	glukozurija			redki	
	motnje uriniranja, nokturija, zvečana pogostnost uriniranja				občasni
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni		pogosti	občasni
	ginekomastija				občasni
Splošne težave in	bolečina v prsnem košu	občasni	občasni		občasni

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

spremembe na mestu aplikacije	gripi podobna bolezen	redki	redki		
	bolečina	redki			občasni
	astenija (šibkost)		občasni	neznana pogostnost	pogosti
	pireksija			neznana pogostnost	
	edem				zelo pogosti
	utrujenost				pogosti
	slabo počutje				občasni
Preiskave	zvišana raven sečne kisline v krvi	občasni	redki		
	zvišana raven kreatinina v krvi	redki	občasni		
	zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi	redki	redki		
	zvišana raven jetrnih encimov	redki	redki		zelo redki ³
	znižan hemoglobin		redki		
	zvečanje ali zmanjšanje telesne mase				občasni

¹ Na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila.

² Za podrobnejši opis glejte spodnja podpoglavja.

³ O tem so najpogosteje poročali v povezavi s holestazo.

^a Pojavnost neželenih učinkov je bila enako pogosta pri bolnikih, ki so prejeli placebo, in pri tistih, ki so prejeli telmisartan. Skupna pogostnost neželenih učinkov, o katerih so poročali za telmisartan (41,4 %), je bila večinoma primerljiva s podatki za placebo (43,9 %) v preskušanjih, nadzorovanih s placebom. Zgoraj naštetih neželenih učinkov so zbrani iz vseh kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se s telmisartanom zdravili zaradi hipertenzije, ali pri bolnikih, starih 50 let ali več, z velikim tveganjem za srčnožilne dogodke.

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

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

Nemelanomski 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).

Intestinalni angioedem

Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

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. Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Najizrazitejša učinka po prevelikem odmerku telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročila navajajo še bradikardijo, vrtoglavico, bruhanje, povečanje 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. Razpoložljivi podatki nakazujejo, da bi izrazito preveliko odmerjanje amlodipina lahko povzročilo obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Telmisartan in amlodipin se s hemodializo ne odstranita. Koliko hidroklorotiazida se odstrani s hemodializo, ni raziskano.

Ukrepamo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja prevelikega odmerka, in resnost simptomov. Skrbno je treba spremljati bolnikovo delovanje srca in dihanje, zdravljenje pa je simptomatsko in podporno. Priporočena ukrepa sta povzročitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Aktivno oglje je lahko koristno pri zdravljenju prevelikega odmerjanja do 2 uri po zaužitju.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Potrebna je pogosta kontrola serumskih elektrolitov in kreatinina ter spremljanje volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina. Če se pojavi hipotenzija, bolnika namestimo v ležeč položaj in mu takoj začnemo nadomeščati sol in volumen. Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če niso prisotne kontraindikacije za njegovo uporabo. Intravensko dani kalcijev glukonat je lahko koristen pri nevtralizaciji učinkov zavrtja kalcijevih kanalčkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs), druge kombinacije, oznaka ATC: C09DX08.

Zdravilo Tolvecom je kombinacija blokatorja receptorjev angiotenzina II telmisartana, zaviralca dotoka kalcijevih ionov amlodipina in tiazidnega diuretika hidroklorotiazida.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno učinkovit blokator receptorjev angiotenzina II, podtipa 1 (AT1), s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva 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, čigar raven telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalčkov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, ki jih povzroča bradikinin.

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov in sodi v skupino dihidropiridinov (zaviralec počasnih kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira dotok kalcijevih ionov preko membrane v srčno mišico in gladko mišičje žil. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov še ni povsem jassen. 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 domnevno deluje zaradi blokade renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, reverzibilno na izgubo kalija, do katere prihaja pri teh diuretikih.

Farmakodinamični učinki

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

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

učinku in tik pred naslednjim odmerkom (v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj je bil količnik med učinkoma po odmerkih 40 mg in 80 mg 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 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.

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan privede do klinično pomembnega znižanja krvnega tlaka v 24-urnem časovnem obdobju, tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja jemanje amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije. Uporaba amlodipina ni bila povezana z nobenim presnovnim neželenim učinkom ali s spremembo ravni lipidov v plazmi, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, diabetesom in protinom.

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 trojne kombinacije

V preskušanju (N = 393), v katerem so ocenjevali učinkovitost in varnost kombinacije telmisartan 80 mg/amlodipin 5 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg (TAH 80/5/12,5 mg) pri zdravljenju hipertenzije, nenadzorovane s kombinacijo telmisartan 80 mg/amlodipin 5 mg (TA 80/5 mg), so bolnike s trajno povišanim krvnim tlakom zdravili v 8-tedenskem dvojno slepem obdobju. Tisti, ki niso dosegli cilja po 6-tedenskem obdobju uvajanja, so bili naključno razporejeni na prejemanje TAH 80/5/12,5 mg ali TA 80/5 mg. Po 8 tednih zdravljenja je bilo v skupini, ki je prejela trojno kombinacijo, prilagojeno srednje znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju znatno večje kot v skupini, ki je prejela dvojno kombinacijo, z razliko -3,9 mmHg (95 % IZ: -5,3 do -2,4; P < 0,0001) oz. -5,3 mmHg (95 % IZ: -7,6 do -3,1; P < 0,0001).

V drugem preskušanju (N = 132) je bil cilj primerjati hipotenzivne učinke TAH 80/5/12,5 s kombinacijo telmisartan 80 mg/hidroklorotiazid 12,5 mg (TH 80/12,5 mg) pri bolnikih z nezadostno nadzorovano esencialno hipertenzijo. Bolniki so bili naključno razporejeni na dvojno slepo zdravljenje s TAH ali TH 8 tednov po 6-tedenskem obdobju uvajanja s TH 80/12,5 mg. Po 8 tednih zdravljenja je bilo v skupini, ki je prejela trojno kombinacijo, prilagojeno srednje znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju znatno večje kot v skupini, ki je prejela dvojno kombinacijo, z razliko -6,2 mmHg (95 % IZ: -8,6 do -3,8; P < 0,0001) oz. -8,6 mmHg (95 % IZ: -13,0 do -4,1; P = 0,0002).

V 8-tedenskem preskušanju (N = 310) so hipertenzivni bolniki v 4-tedenskem obdobju uvajanja prejeli TA 40/5 mg. Bolniki, pri katerih hipertenzija po 4 tednih kljub zdravljenju s TA ni bila nadzorovana, so bili nato naključno razporejeni na prejemanje TAH 40/5/12,5 mg ali TA 40/5 mg 2 tedna. Po tem obdobju so bolniki 6 tednov prejeli višji odmerek, in sicer TAH 80/10/12,5 mg in TA 80/10 mg. V skupini, ki je prejela TAH, je bilo srednje znižanje sistoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju znatno večje kot v skupini, ki je prejela TA (-18,7 [1,1] v primerjavi z -12,2 [1,1] mmHg, P < 0,001). Podobne rezultate so opazili pri spremembah srednjega diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju (-9,3 [0,6] v primerjavi z -7,0 [0,6] mmHg; P = 0,013).

Klinična učinkovitost in varnost dvojne kombinacije

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

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

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 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/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 blokatorjem 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 blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev 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 blokatorjem 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.

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

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

Preskušanje pri zdravljenju za preprečevanje srčnega napada (ALLHAT)

Za primerjavo učinkov novejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5-10 mg na dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopрила v odmerku 10-40 mg na dan (zaviralec angiotenzinske konvertaze), ki sta bili uporabljeni kot zdravili prve izbire, z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 mg pri blagi do zmerni hipertenziji, so opravili randomizirano, dvojno slepo študijo ALLHAT

PI Text110748 1	- Updated:	Page 22 of 27
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), v kateri so ugotavljali obolevnost oziroma umrljivost.

Randomizirali so 33 357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni: predhodni miokardni infarkt ali možganska kap (> kot 6 mesecev pred vključitvijo) ali potrjena druga aterosklerotična srčnožilna bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofija levega prekata, ugotovljena z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Glavni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri glavnem opazovanem dogodku ni bilo pomembne razlike med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona: relativno tveganje 0,98, 95 % IZ [0,90–1,07], $p = 0,65$. Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pogostnost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčnožilnega opazovanega dogodka) pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95 % IZ [1,25–1,52], $p < 0,001$). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov. Relativno tveganje 0,96, 95 % IZ [0,89–1,02], $p = 0,20$.

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 8629 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 obetov (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 ($\sim 25\,000$ mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ($\sim 100\,000$ mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kaže, da sočasno dajanje amlodipina, hidroklorotiazida in telmisartana pri zdravih osebah ne spremeni farmakokinetike nobene 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.

Amlodipin: Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira in doseže najvišje ravni v krvi 6–12 ur po uporabi. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Hidroklorotiazid: Po peroralnem dajanju fiksne kombinacije 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.

Amlodipin: Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. V študijah *in vitro* so ugotovili, da je približno 97,5 % v krvnem obtoku prisotnega amlodipina vezanega na beljakovine v plazmi.

V plazmi se 64 % hidroklorotiazida veže na beljakovine. Njegov navidezen volumen porazdelitve je $0,83 \pm 0,3$ 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 ^{14}C označenega telmisartana odpade na glukuronid približno 11 % radioaktivnosti, izmerjene v plazmi. Izoencimi citokroma P450 pri presnavljanju telmisartana ne sodelujejo.

Amlodipin: Končni razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 35–50 ur, kar je v skladu z odmerjanjem enkrat na dan.

Hidroklorotiazid se pri človeku ne presnavlja.

Izločanje

Telmisartan: Po intravenskem ali peroralnem dajanju s ^{14}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.

Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnavlja v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % osnovne učinkovine in 60 % presnovkov izloči v urin.

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.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno apliciranega telmisartana ni linearna v razponu odmerkov od 20 do 160 mg, koncentracije v plazmi se pri rastočem odmerjanju večajo neproporcionalno (C_{max} in AUC). Telmisartan se po ponovnem dajanju v plazmi pomembneje ne kopiči.

Amlodipin in hidroklorotiazid kažeta linerano farmakokinetiko.

Farmakokinetika pri specifičnih populacijah

Starostniki

Farmakokinetika telmisartana se med starejšimi in mlajšimi bolniki ne razlikuje.

Čas za doseg največjih koncentracij amlodipina v plazmi je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar se odraža v zvišanju AUC in podaljšanju razpolovnega časa izločanja. Zvišanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

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.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Tudi plazemske koncentracije hidroklorotiazida se pri ženskah nagibajo k nekoliko večjim vrednostim. Ta pojav ne velja za klinično pomembnega.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z ledvično insuficienco, ki se zdravijo z dializo, so opazili nižje plazemske koncentracije. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično insuficienco obsežno veže na plazemske beljakovine in ga ni mogoče odstraniti z dializo. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni.

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.

Okvara jeter

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.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Ugotovili so, da pri bolnikih z insuficienco jeter le-ta zmanjša očistek amlodipina, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in zvišanju AUC za približno 40–60 %.

Pediatrična populacija

Pri 74 otrocih s hipertenzijo, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov, starih od 6 do 12 let, in 28 bolnikov, starih od 13 do 17 let), ki so amlodipin prejeli v odmerku od 1,25 mg do 20 mg enkrat ali dvakrat na dan, je bila izvedena populacijska študija farmakokinetike. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let, in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je značilen očistek pri peroralni uporabi (CL/F) znašal 22,5 oziroma 27,4 l/h pri otrocih moškega spola ter 16,4 oziroma 21,3 l/h pri otrocih ženskega spola. Med posamezniki so opazili veliko variabilnost v izpostavljenosti. Podatki pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Povezani s telmisartanom in hidroklorotiazidom

V predkliničnih raziskavah 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 učinkovin. 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 blokatorjih angiotenzina II, so bili: zmanjšanje parametrov rdečih krvničk (eritrocitov, hemoglobina, hematokrita); spremembe ledvične hemodinamike (povečana vsebnost dušika v sečnini v krvi in kreatinina); povečana aktivnost renina v plazmi; hipertrofija oz. hiperplazija jukstaglomerulnih celic in poškodba želodčne sluznice. Poškodbe v želodcu so lahko preprečili ali ublažili s peroralnim dajanjem solne raztopine in s skupinsko nastanitvijo živali. Pri psih so zasledili razširitev ledvičnih tubulov in atrofijo. Menijo, da so naštetih pojavi posledica farmakološkega delovanja telmisartana. Vpliva telmisartana na plodnost pri moških ali ženskah niso opazili.

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.

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Telmisartan v *in vitro* študijah pri podganah in miših ni imel mutagenih učinkov ali pomembnejšega klastogenega delovanja in ni deloval kancerogeno. Raziskave s hidroklorotiazidom so v nekaterih eksperimentalnih modelih nesporno potrdile genotoksičen ali kancerogen učinek.

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

Povezani z amlodipinom

Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje

Študije vpliva na sposobnost za razmnoževanje na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon K30
natrijev hidroksid
laktoza monohidrat
meglumin
krospovidon
mikrokristalna celuloza
natrijev stearilfumarat
predgelirani škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
rumeni železov oksid (E172) (samo za 40 mg/5 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/12,5 mg in 80 mg/10 mg/25 mg)
rdeči železov oksid (E172) (samo za 80 mg/5 mg/12,5 mg in 80 mg/10 mg/12,5 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

PI Text110748_1	- Updated:	Page 26 of 27
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Telmisartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 28, 30, 56, 60, 84 in 90 tablet, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 28, 56 in 84 tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/24/03087/001-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 4. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 5. 2026