

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 40 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu.

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 80 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 89,02 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Každá tableta s riadeným uvoľňovaním obsahuje 146,02 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s riadeným uvoľňovaním

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Dvojvrstvové, obojstranne vypuklé tablety v tvare kapsuly. Jedna vrstva tablety je oranžová, mramorovaná. Druhá vrstva tablety je biela až hnedasto-žltasto biela, mramorovaná s označením TI1. Rozmery tablety: približne 18 mm x 8 mm.

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním

Dvojvrstvové, obojstranne vypuklé tablety v tvare kapsuly. Jedna vrstva tablety je hnedasto žltá, mramorovaná. Druhá vrstva tablety je biela až hnedasto-žltasto biela, mramorovaná s označením TI2. Rozmery tablety: približne 18 mm x 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tolupind je indikovaný na substitučnú liečbu esenciálnej hypertenzie u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je adekvátne kontrolovaný telmisartanom a indapamidom podávanými súbežne v rovnakých dávkach ako v kombinácii, ale ako samostatné tablety.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Tolupindu je jedna tableta jedenkrát denne.
Fixná kombinácia nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Predtým, ako pacienti prejdú na liečbu Tolupindom, majú mať stav upravený stabilnými dávkami jednotlivých liečiv užívaných v rovnakom čase. Dávka Tolupindu má byť stanovená podľa dávok jednotlivých liečiv v čase zmeny liečby.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonať individuálnou titráciou jednotlivých liečiv fixnej kombinácie.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) liečba Tolupindom je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania, ale tiazidy a tiazidom príbuzné diuretiká sú úplne účinné iba pri normálnej alebo iba minimálne zníženej funkcii obličiek.

Porucha funkcie pečene

Tolupind je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nemá dávka Tolupindu prekročiť 40 mg/1,5 mg (pozri časť 4.4).

Starší

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky, ale plazmatický kreatinín sa musí upravovať podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia. Starší pacienti môžu byť liečení Tolupindom, keď sú renálne funkcie normálne alebo sú znížené iba minimálne.

Pediatrická populácia

Tolupind sa neodporúča u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.
Bezpečnosť a účinnosť Tolupindu u tejto populácie neboli stanovené.

Spôsob podávania

Tolupind tablety s riadeným uvoľňovaním sú určené na perorálne podanie jedenkrát denne, najlepšie ráno, a majú sa prehltnúť celé s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, iné sulfónamidy alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Závažná porucha funkcie pečene alebo hepatálna encefalopatia.
- Závažná porucha funkcie obličiek.
- Hypokaliémia.
- Obštrukčné poruchy žlčových ciest.
- Súbežné použitie telmisartanu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Gravidita

Liečba antagonistami receptorov angiotenzínu II sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je pokračovanie v liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má overený bezpečnostný profil na použitie počas gravidity. Ak sa potvrdí gravidita, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Porucha funkcie pečene

Telmisartan/indapamid sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žlčovými poruchami alebo závažnou poruchou pečene (pozri časť 4.3), pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. U týchto pacientov sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu. Telmisartan/indapamid sa má používať len s opatnosťou u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

Hepatálna encefalopatia

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť hepatálnu encefalopatiu, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, ktorá môže prejsť až do hepatálnej kómy. Ak k tomu dôjde, musí sa podávanie telmisartanu/indapamidu okamžite ukončiť.

Renovaskulárna hypertenzia

Ak sú pacienti s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky liečení liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, existuje zvýšené riziko závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

Intravaskulárna hypovolémia

Symptomatická hypotenzia, najmä po prvej dávke telmisartanu, sa môže vyskytnúť u pacientov s depléciou objemu a/alebo sodíka spôsobenou intenzívnou diuretickou liečbou, obmedzením solí v strave, hnačkou alebo vracaním. Takéto stavy je potrebné upraviť pred podaním telmisartanu/indapamidu. Deplécia objemu a/alebo sodíka sa má upraviť pred podaním telmisartanu/indapamidu.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Ak sa telmisartan používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek, odporúča sa pravidelné sledovanie sérových hladín draslíka a kreatinínu. Nie sú skúsenosti s podávaním telmisartanu/indapamidu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

Funkcia obličiek a diuretiká

Tiazidy a tiazidom príbuzné diuretiká sú úplne účinné iba pri normálnej alebo iba minimálnej poruche funkcie obličiek (plazmatický kreatinín pod úrovňou 25 mg/l, t.j. 220 mikromolov/l u dospelých).

U starších pacientov musí byť plazmatický kreatinín upravený podľa veku, telesnej hmotnosti a pohlavia.

Hypovolémia spôsobená stratou vody a sodíka vyvolanou liečbou diuretikami na začiatku liečby spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. To môže viesť k zvýšeniu močoviny v krvi a plazmatického kreatinínu.

Táto prechodná funkčná obličková nedostatočnosť nemá žiadny vplyv na osoby s normálnou funkciou obličiek, ale môže zhoršiť už existujúcu obličkovú nedostatočnosť.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených antagonistami receptorov angiotenzínu II bol hlásený intestinálny angioedém (pozri časť 4.8). U týchto pacientov sa vyskytla bolesť brucha, nauzea, vracanie a hnačka. Príznaky ustúpili po vysadení antagonistov receptorov angiotenzínu II. Ak je diagnostikovaný intestinálny angioedém, liečba telmisartanom sa má prerušiť a má sa začať primerané sledovanie pacienta až do úplného vymiznutia príznakov.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Existujú dôkazy, že súbežné užívanie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo

aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak je liečba duálnou inhibíciou považovaná za absolútne nevyhnutnú, malo by k nej dôjsť iba pod dohľadom špecialistu a za predpokladu častého dôkladného monitorovania funkcie obličiek, elektrolytov a krvného tlaku.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Ďalšie stavy so stimuláciou systému renín-angiotenzín-aldosterón

U pacientov, ktorých vaskulárny tonus a funkcia obličiek závisia predovšetkým od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón (napr. pacienti so závažným kongestívnym zlyhávaním srdca alebo s primárnym ochorením obličiek, vrátane stenózy renálnych artérií), bola liečba liekmi, ktoré ovplyvňujú tento systém, ako je telmisartan, spojená s akútnou hypotenziou, hyperazotémiou, oligúriou alebo zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek (pozri časť 4.8).

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom všeobecne nereagujú na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa použitie telmisartanu/indapamidu neodporúča.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri iných vazodilatanciách, osobitná opatnosť je potrebná u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Pacienti s diabetom liečení inzulínom alebo antidiabetikami

U týchto pacientov sa pri liečbe telmisartanom môže vyskytnúť hypoglykémia. Preto sa u týchto pacientov má zvážiť vhodné sledovanie glukózy v krvi; ak je to indikované, môže byť potrebné upraviť dávku inzulínu alebo antidiabetík.

Fotosenzitivita

Pri tiazidoch a tiazidom príbuzných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytne fotosenzitívna reakcia, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak je opätovné podanie diuretika považované za potrebné, odporúča sa chrániť exponované miesta pred slnkom alebo umelým ultrafialovým (UVA) žiarením.

Rovnováha vody a elektrolytov

Sodík v plazme

Pred začatím liečby sa musí merať plazmatická koncentrácia sodíka a potom sa má sledovať v pravidelných intervaloch. Pokles sodíka v plazme môže byť spočiatku asymptomatický. Preto je nevyhnutné pravidelné sledovanie, ktoré sa má častejšie vykonávať u starších pacientov a pacientov s cirhózou (pozri časti 4.8 a 4.9). Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môžu byť zodpovedné za dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Súčasná strata chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

Draslík v plazme

Hyperkaliémia

Užívanie liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, môže spôsobiť hyperkaliémiu. U starších ľudí, u pacientov s renálnou insuficienciou, u pacientov s diabetom, u pacientov súbežne liečených inými liekmi, ktoré môžu zvyšovať hladinu draslíka, a/alebo u pacientov s interkurentnými príhodami môže byť hyperkaliémia smrteľná.

Pred zvážením súbežného použitia liekov, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, je potrebné vyhodnotiť pomer prínosu a rizika.

Hlavné rizikové faktory hyperkaliémie, ktoré je potrebné vziať do úvahy, sú:

- Diabetes mellitus, porucha funkcie obličiek, vek (> 70 rokov).

- Kombinácia s jedným alebo viacerými inými liekmi, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón a/alebo doplnkami draslíka. Lieky alebo terapeutické skupiny liekov, ktoré môžu vyvolať hyperkaliémiu, sú náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (*Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID vrátane selektívnych inhibítorov COX-2), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim.
- Interkurentné príhody, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza, zhoršenie funkcie obličiek, náhle zhoršenie stavu obličiek (napr. infekčné choroby), celulárna lýza (napr. akútna ischemia končatín, rabdomyolýza, rozsiahla trauma).

U rizikových pacientov sa odporúča dôkladné sledovanie sérového draslíka (pozri časť 4.5).

Hypokaliémia

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavným rizikom podávania tiazidov a tiazidom príbuzných diuretik. Hypokaliémia môže spôsobiť poruchy svalov. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Je potrebné zabrániť riziku nástupu hypokaliémie (< 3,4 mmol/l), u niektorých vysoko rizikových skupín pacientov, t.j. starší, podvyživení pacienti a/alebo pacienti užívajúcí veľa iných liekov súbežne, pacienti s cirhózou s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so zlyhávaním srdca. V týchto prípadoch zvyšuje hypokaliémia srdcovú toxicitu liekov s náprstníkovými glykozidmi a riziko arytmií.

Rizikové sú aj osoby s dlhým intervalom QT, či už vrodenným alebo iatrogénnym. Hypokaliémia, rovnako ako bradykardia, je potom predisponujúcim faktorom vzniku závažných arytmií, najmä potenciálne fatálnych *torsades de pointes*.

Vo všetkých vyššie uvedených prípadoch je potrebné častejšie sledovanie draslíka v plazme. Prvé meranie plazmatického draslíka sa má vykonať počas prvého týždňa od začiatku liečby.

Zistenie hypokaliémie vyžaduje korekciu. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčíka v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ sa hladina horčíka v sére neupraví.

Horčík v plazme

Ukázalo sa, že tiazidy a tiazidom príbuzné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže viesť k hypomagneziémii (pozri časti 4.5 a 4.8).

Vápnik v plazme

Tiazidy a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znižovať vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatického vápnika. Klinicky evidentná hyperkalcémia môže byť spôsobená predtým nerozpoznanou hyperparatyreózou.

Liečba sa má prerušiť pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok.

Krvná glukóza

Pravidelné sledovanie hladiny glukózy v krvi je dôležité u pacientov s diabetom, najmä v prípade hypokaliémie.

Kyselina močová

U pacientov s hyperurikémiou môže byť zvýšená tendencia k záchvatom dny.

Etnické rozdiely

Ako bolo pozorované pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín, telmisartan a ďalšie antagonisty receptora angiotenzínu II sú menej účinné v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy ako u iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v populácii pacientov čiernej rasy s hypertenziou.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfónamidy alebo sulfónamidové liečivá môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, ktorá vedie k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým

uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušenie užívania lieku. Ak sa vnútroočný tlak nepodarí dostať pod kontrolu, môže byť potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory vzniku akútneho glaukómu s uzavretým uhlom patrí anamnéza alergie na sulfónamidy alebo penicilíny.

Iné

Rovnako ako pri iných antihypertenzívach, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou chorobou srdca môže mať za následok infarkt myokardu alebo cievnu mozgovú príhodu.

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s telmisartanom

Digoxín

Keď sa telmisartan podával spolu s digoxínom, bolo pozorované zvýšenie mediánu maximálnej plazmatickej koncentrácie digoxínu (49 %) a minimálnej („through“) koncentrácie (20 %). Pri začatí, úprave a ukončení liečby telmisartanom sa majú sledovať koncentrácie digoxínu, aby sa udržali v terapeutickom rozpätí.

Tak ako iné lieky, ktoré pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, aj telmisartan môže vyvolať hyperkaliémiu (pozri časť 4.4). Riziko sa môže zvýšiť v prípade kombinácie liečby s inými liekmi, ktoré môžu tiež vyvolať hyperkaliémiu (náhrady soli obsahujúce draslík, draslík šetriace diuretiká, inhibitory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II, nesteroidné protizápalové lieky (NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2), heparín, imunosupresíva (cyklosporín alebo takrolimus) a trimetoprim).

Výskyt hyperkaliémie závisí od prítomnosti rizikových faktorov, ktoré s ňou súvisia. Riziko sa zvyšuje v prípade vyššie uvedených kombinácií liečby. Riziko je obzvlášť vysoké v kombinácii s draslík šetriacimi diuretikami a v kombinácii s náhradami soli obsahujúcimi draslík. Kombinácia napríklad s inhibítormi ACE alebo NSAID predstavuje menšie riziko za predpokladu prísneho dodržiavania opatrení pri používaní.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Draslík šetriace diuretiká alebo doplnky draslíka

Antagonisty receptora angiotenzínu II, ako je telmisartan, zmierňujú stratu draslíka vyvolanú diuretikami. Draslík šetriace diuretiká, napr. spirinolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík môžu viesť k významnému zvýšeniu sérového draslíka. Ak je súbežné použitie indikované z dôvodu preukázanej hypokaliémie, majú sa používať s opatnosťou a pri častom sledovaní sérového draslíka.

Lítium

Pri súbežnom podávaní lítia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a s antagonistami receptora angiotenzínu II vrátane telmisartanu bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií a toxicity lítia. Ak je použitie kombinácie nevyhnutné, odporúča sa starostlivé sledovanie koncentrácií lítia v sére.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť

Nesteroidné protizápalové lieky, NSAID

NSAID (t. j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID) môžu znížiť antihypertenzný účinok antagonistov receptora angiotenzínu II. U niektorých pacientov s oslabenou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti s oslabenou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie antagonistov receptora angiotenzínu II a liečiv, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má kombinácia podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.

V jednej štúdii viedlo súbežné podávanie telmisartanu a ramiprilu k 2,5-násobnému zvýšeniu AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohto pozorovania nie je známy.

Diuretiká (tiazidové alebo slučkové diuretiká)

Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík, ako je furosemid (slučkové diuretikum) a hydrochlórtiazid (tiazidové diuretikum), môže viesť na začiatku liečby telmisartanom k objemovej deplécii a riziku hypotenzie.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy

Iné antihypertenzíva

Účinok telmisartanu na zníženie krvného tlaku sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní iných antihypertenzív.

Údaje z klinických štúdií preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným používaním inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu je spojená s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako je hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím jedného liečiva pôsobiaceho na RAAS (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Na základe farmakologických vlastností sa dá očakávať, že nasledujúce liečivá môžu potenciovat hypotenzné účinky všetkých antihypertenzív vrátane telmisartanu: baklofén, amifostín. Okrem toho môže byť ortostatická hypotenzia zhoršená alkoholom, barbiturátmi, narkotikami alebo antidepresívami.

Kortikosteroidy (systémové podanie)

Znížený antihypertenzný účinok.

Súvisiace s indapamidom

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Lítium

Zvýšenie plazmatického lítia s prejavmi predávkovania, ako pri diéte bez obsahu soli (znížené vylučovanie lítia močom). Ak je však použitie diuretík nevyhnutné, je potrebné starostlivé sledovanie plazmatického lítia a úprava dávky.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť

Lieky vyvolávajúce torsades de pointes, ako sú, ale nie výlučne:

- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid),
- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretýlium),
- niektoré antipsychotiká:

- fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
- butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol),
- iné antipsychotiká (napr. pimozyd),
- iné látky: (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, pentamidín, sparfloxacín, moxifloxacín, vinkamín i.v., metadón, astemizol, terfenadín).

Zvýšené riziko ventrikulárnych arytmií, najmä *torsades de pointes* (hypokaliémia je rizikový faktor). Pred zavedením tejto kombinácie s telmisartanom/indapamidom je potrebné sledovať hypokaliémiu a vykonať prípadné korekcie. Je potrebné sledovanie klinického stavu, plazmatických elektrolytov a EKG.

Odporúča sa používať liečivá, ktoré nemajú riziko vzniku *torsades de pointes* za prítomnosti hypokaliémie.

NSAID (systémové podanie) vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 alebo vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej (3 g/deň)

Možné zníženie antihypertenzného účinku indapamidu. U dehydratovaných pacientov existuje riziko akútneho zlyhania obličiek (znížená glomerulárna filtrácia). Na začiatku liečby je nevyhnutná hydratácia pacienta a sledovanie funkcie obličiek.

Inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE)

Existuje riziko náhleho hypotenzie a/alebo akútneho zlyhania obličiek, keď sa liečba inhibítormi ACE začína v prítomnosti už existujúcej deplécie sodíka (najmä u pacientov so stenózou renálnej artérie). Pri hypertenzii, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu sodíka, je potrebné:

- buď vysadiť diuretikum 3 dni pred začatím liečby inhibítorom ACE a v prípade potreby znovu nasadiť hypokaliemické diuretikum;
- alebo podať nízke počiatočné dávky inhibítora ACE a dávku postupne zvyšovať.

Pri kongestívnom zlyhávaní srdca sa odporúča začať s veľmi nízkou dávkou inhibítora ACE, pokiaľ je to možné po znížení dávky súbežne podávaného hypokaliemického diuretika. Vo všetkých prípadoch je počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE nevyhnutné sledovať funkciu obličiek (plazmatický kreatinín).

Ďalšie liečivá spôsobujúce hypokaliémiu: amfotericín B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva

Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok).

Monitorovanie plazmatického draslíka a v prípade potreby jeho korekcia. Je potrebné na to myslieť v prípade súbežnej liečby náprstníkovými glykozidmi. Odporúča sa používať nestimulačné laxatíva.

Baklofén

Pozorovaný bol zvýšený antihypertenzný účinok.

Na začiatku liečby sa odporúča hydratácia pacienta a sledovanie funkcie obličiek.

Náprstníkové glykozidy

Existuje riziko hypokaliémie a/alebo hypomagneziémie predisponujúcej k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa sledovanie plazmatického draslíka, horčika a EKG a v prípade potreby je potrebné liečbu upraviť.

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú pozornosť

Alopurinol

Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť hypersenzitívne reakcie na alopurinol.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy

Draslík šetriace diuretiká (amilorid, spironolaktón, triamterén)

Aj keď sú racionálne kombinácie užitočné u niektorých pacientov, stále sa môže vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov so zlyháváním obličiek alebo diabetom). Je potrebné monitorovať plazmatický draslík a EKG a v prípade potreby prehodnotiť liečbu.

Metformín

Zvýšené riziko metformínom indukovanej laktátovej acidózy v dôsledku možnosti funkčného zlyhania obličiek spojeného s diuretikami, najmä so slúčkovými diuretikami. Metformín sa nemá používať, ak plazmatický kreatinín presahuje 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

Jódované kontrastné látky

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä ak sa používajú vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním zlúčenín jódu je potrebná rehydratácia.

Antidepresíva podobné imipramínu, neuroleptiká

Antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

Vápnik (solí)

Existuje riziko hyperkalcémie vyplývajúce zo zníženej eliminácie vápnika močom.

Cyklosporín, takrolimus

Existuje riziko zvýšenia plazmatického kreatinínu bez akejkoľvek zmeny v koncentráciách cirkulujúceho cyklosporínu, a to aj pri absencii deplécie vody/sodíka.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid (systémové podanie)

Znížený antihypertenzný účinok (retencia vody/sodíka v dôsledku kortikosteroidov).

4.6 Fertilita, gravidita, laktácia

Gravidita

Používanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití telmisartanu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Aj keď neexistujú kontrolované epidemiologické údaje o riziku pre antagonisty receptora angiotenzínu II, pre túto skupinu liečiv môžu existovať podobné riziká. Pokiaľ nie je pokračovanie v liečbe antagonistami receptora angiotenzínu II považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil na použitie v gravidite. Ak sa zistí gravidita, liečba antagonistami receptora angiotenzínu II sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia antagonistom receptora angiotenzínu II počas druhého a tretieho trimestra indukujú u ľudí fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak došlo k expozícii antagonistom receptora angiotenzínu II od druhého trimestra gravidity, odporúča sa ultrazvuková kontrola funkcie obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali antagonisty receptora angiotenzínu II, musia byť starostlivo sledované

kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití indapamidu u gravidných žien. Dlhodobá expozícia tiazidom počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť objem plazmy matky a tiež utero-placentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť feto-placentárnu ischémiu a spomalenie rastu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu indapamidu počas gravidity.

Dojčenie

Liečba Tolupindom sa počas dojčenia neodporúča.

Pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie o použití telmisartanu počas dojčenia, telmisartan sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť na liečivá odvodené od sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Indapamid je podobný tiazidovým diuretikám, ktoré pri dojčení spôsobujú zníženie alebo dokonca potlačenie laktácie.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne účinky telmisartanu na mužskú a ženskú plodnosť.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok indapamidu na plodnosť u samcov a samíc potkanov (pozri časť 5.3). Neočakávajú sa žiadne účinky na plodnosť človeka.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Telmisartan/indapamid môže v individuálnych prípadoch spôsobiť rôzne reakcie v súvislosti so znížením krvného tlaku, najmä na začiatku liečby. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je potrebné vziať do úvahy, že sa môžu vyskytnúť závraty alebo ospalosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Súvisiace s telmisartanom

Medzi závažné nežiaduce reakcie na liek patrí anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré sa môžu vyskytnúť zriedkavo ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), a akútne zlyhanie obličiek.

Celkový výskyt nežiaducich reakcií hlásených pri telmisartane bol zvyčajne porovnateľný s placebom (41,4 % oproti 43,9 %) v kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov liečených na hypertenziu. Výskyt nežiaducich reakcií nesúvisel s dávkou a nevykazoval žiadnu koreláciu s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov. Bezpečnostný profil telmisartanu u pacientov liečených na zníženie kardiovaskulárnej morbidity bol zhodný s bezpečnostným profilom získaným u pacientov s hypertenziou.

Nižšie uvedené nežiaduce reakcie boli zozbierané z kontrolovaných klinických skúšaní s pacientmi liečenými na hypertenziu a z hlásení po uvedení lieku na trh. Zoznam taktiež berie do úvahy závažné nežiaduce reakcie a nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby hlásené v troch dlhodobých klinických štúdiách zahŕňajúcich 21 642 pacientov liečených telmisartanom s cieľom znížiť kardiovaskulárnu morbiditu po dobu až šiestich rokov.

Súvisiace s indapamidom

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú hypokaliémia, hypersenzitívne reakcie, hlavne dermatologické, u osôb s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		Telmisartan	Indapamid
Infekcie a nákazy	Infekcia močových ciest vrátane cystitídy	Menej časté	–
	Infekcia horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy	Menej časté	–
	Sepsa vrátane fatálnych následkov ¹	Zriedkavé	–
Poruchy krvi a lymfatického systému	Anémia	Menej časté	–
	Eozinofília	Zriedkavé	–
	Trombocytopénia	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Agranulocytóza	–	Veľmi zriedkavé
	Aplastická anémia	–	Veľmi zriedkavé
	Hemolytická anémia	–	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia	–	Veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	Anafylaktická reakcia	Zriedkavé	–
	Hypersenzitivita	Zriedkavé	–
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperkaliémia	Menej časté	–
	Hypoglykémia (u pacientov s diabetom)	Zriedkavé	–
	Hyperkalciémia	–	Veľmi zriedkavé
	Hypokaliémia	–	Časté
	Hyponatriémia (pozri časť 4.4)	–	Menej časté
	Hypochloriémia		Zriedkavé
	Hypomagneziémia		Zriedkavé
Psychické poruchy	Insomnia	Menej časté	–
	Depresia	Menej časté	–
	Úzkosť	Zriedkavé	–
Poruchy nervového systému	Somnolencia	Zriedkavé	–
	Únava	–	Zriedkavé
	Bolesť hlavy	–	Zriedkavé
	Parestézia	–	Zriedkavé
	Synkopa	Menej časté	Neznáme
Poruchy oka	Poruchy videnia	Zriedkavé	–
	Myopia	–	Neznáme

	Rozmazané videnie	–	Neznáme
	Choroidálna efúzia	–	Neznáme
	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom	–	Neznáme
	Zhoršenie zraku	–	Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Bradykardia	Menej časté	–
	Tachykardia	Zriedkavé	–
	Arytmia	–	Veľmi zriedkavé
	<i>Torsade de pointes</i> (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)	–	Neznáme
Poruchy ciev	Hypotenzia ²	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Ortostatická hypotenzia	Menej časté	–
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Dyspnoe	Menej časté	–
	Kašeľ	Menej časté	–
	Intersticiálna choroba pľúc ⁴	Veľmi zriedkavé	–
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha	Menej časté	–
	Hnačka	Menej časté	–
	Dyspepsia	Menej časté	–
	Plynatosť	Menej časté	–
	Vracanie	Menej časté	Menej časté
	Žalúdočný diskomfort	Zriedkavé	–
	Dysgeúzia	Zriedkavé	–
	Sucho v ústach	Zriedkavé	Zriedkavé
	Nauzea	–	Zriedkavé
	Zápcha	–	Zriedkavé
	Pankreatitída	–	Veľmi zriedkavé
Poruchy pečene a žlčových ciest	Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene ³	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Možnosť vzniku hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	–	Neznáme
	Hepatitída	–	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Makulopapulárne vyrážky	–	Časté
	Hypersenzitívne reakcie	–	Časté
	Pruritus	Menej časté	–
	Hyperhidróza	Menej časté	–
	Vyrážka	Menej časté	–
	Purpura	–	Menej časté
	Ekzém	Zriedkavé	–
	Erytém	Zriedkavé	–
	Lieková vyrážka	Zriedkavé	–
	Toxická kožná vyrážka	Zriedkavé	–
	Angioedém (tiež s fatálnymi následkami pri telmisartane)	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Urtikária	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza	–	Veľmi zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	–	Veľmi zriedkavé
	Fotosenzitívne reakcie (pozri časť 4.4)	–	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a	Bolesť chrbta (napr. ischias)	Menej časté	–
	Svalové spazmy	Menej časté	Neznáme

spojivového tkaniva	Myalgia	Menej časté	Neznáme
	Artralgia	Zriedkavé	–
	Bolesť končatín	Zriedkavé	–
	Bolesť šliach (príznaky podobné tendinitíde)	Zriedkavé	–
	Svalová slabosť	–	Neznáme
	Rabdomyolýza	–	Neznáme
	Možné zhoršenie už existujúceho akútneho diseminovaného <i>lupus erythematosus</i>	–	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	Porucha funkcie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek	Menej časté	–
	Zlyhanie obličiek	–	Veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	–	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť na hrudníku	Menej časté	–
	Asténia (slabosť)	Menej časté	–
	Príznaky podobné chrípke	Zriedkavé	–
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie kreatinínu v krvi	Menej časté	–
	Pokles hemoglobínu	Zriedkavé	–
	Zvýšenie kyseliny močovej v krvi	Zriedkavé	Neznáme
	Zvýšenie pečeňových enzýmov	Zriedkavé	Neznáme
	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi	Zriedkavé	–
	Predĺženie QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5)	–	Neznáme
	Zvýšenie glukózy v krvi (pozri časť 4.4)	–	Neznáme

1, 2, 3, 4: ďalšie popisy nájdete v podčasti „Popis vybraných nežiaducich reakcií“.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Počas štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- Indapamid 1,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: Po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.

Sepsa

V štúdií PROFESS sa pozoroval zvýšený výskyt sepsy pri telmisartane v porovnaní s placebom. Prípady môžu byť náhodným nálezom alebo môžu súvisieť s mechanizmom, ktorý v súčasnosti nie je známy (pozri tiež časť 5.1).

Hypotenzia

Táto nežiaduca reakcia bola hlásená ako častá u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom, ktorí boli liečení telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidita nad rámec štandardnej starostlivosti.

Abnormálna funkcia pečene/porucha pečene

Väčšina prípadov abnormálnej funkcie pečene/poruchy pečene zo skúseností po uvedení telmisartanu na trh sa vyskytla u japonských pacientov. Japonskí pacienti majú väčšiu pravdepodobnosť výskytu týchto nežiaducich reakcií.

Intersticiálna choroba pľúc

Zo skúseností po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc v časovej súvislosti s použitím telmisartanu. Kauzálny vzťah však nebol preukázaný.

Intestinálny angioedém

Po použití antagonistov receptorov angiotenzínu II boli hlásené prípady intestinálneho angioedému (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní u ľudí sú k dispozícii iba obmedzené informácie.

Príznaky

Súvisiace s telmisartanom

Najvýraznejším prejavom predávkovania telmisartanom bola hypotenzia a tachykardia; tiež bola hlásená bradykardia, závraty, zvýšenie kreatinínu v sére a akútne zlyhanie obličiek.

Súvisiace s indapamidom

Zistilo sa, že indapamid nie je toxický až do dávky 40 mg, t.j. 27-násobok terapeutической dávky. Prejavy akútnej otravy sa prejavujú predovšetkým vo forme porúch rovnováhy vody/elektrolytov (hyponatriémia, hypokaliémia). V klinickom obraze existuje možnosť nevoľnosti, vracania, hypotenzie, kŕčov, vertiga, ospalosti, zmätenosti, polyúrie alebo oligúrie, pravdepodobne až do anúrie (v dôsledku hypovolémie).

Liečba

Súvisiace s telmisartanom

Telmisartan sa neodstráni hemodialýzou. Pacienta je potrebné starostlivo sledovať a liečba má byť symptomatická a podporná. Liečba predávkovania závisí od času, ktorý ubehol od požitia a závažnosti príznakov. Medzi navrhované opatrenia patrí vyvolanie vracania a/alebo gastrická laváž. Pri liečbe predávkovania môže byť užitočné aktívne uhlie. Je potrebné často monitorovať sérové elektrolyty a kreatinín. Ak dôjde k hypotenzii, pacienta je potrebné uložiť do polohy na chrbte a rýchlo mu doplniť elektrolyty a tekutiny.

Súvisiace s indapamidom

Začiatkové opatrenia zahŕňajú urýchlenú elimináciu požitej látky (látok) gastrickou lavážou a/alebo podaním aktívneho uhlia s následnou obnovou rovnováhy vody/elektrolytov v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, antagonisty angiotenzínu II a diuretiká, ATC kód: C09DA07.

Mechanizmus účinku

Telmisartan je perorálne účinný a špecifický antagonista receptora angiotenzínu II (typ AT1).

Telmisartan vytesňuje angiotenzín II s veľmi vysokou afinitou z väzbového miesta na subtype receptora AT1, ktorý je zodpovedný za známe pôsobenie angiotenzínu II. Telmisartan nevykazuje žiadnu čiastočnú agonistickú aktivitu na AT1 receptor. Telmisartan sa selektívne viaže na AT1 receptor. Táto väzba je dlhodobá. Telmisartan nevykazuje afinitu k iným receptorom vrátane AT2 a iných menej charakterizovaných AT receptorov. Funkčná úloha týchto receptorov nie je známa, ani ich účinok možnej nadmernej stimulácie angiotenzínom II, ktorého koncentrácie sa zvyšujú telmisartanom. Plazmatické koncentrácie aldosterónu sa telmisartanom znižujú. Telmisartan neinhibuje ľudský plazmatický renín ani neblokuje iónové kanály. Telmisartan neinhibuje enzým konvertujúci angiotenzín (kininázu II), enzým, ktorý tiež odbúrava bradykinín. Preto sa neočakáva potenciácia bradykinínom sprostredkovaných nežiaducich účinkov.

U ľudí dávka 80 mg telmisartanu takmer úplne inhibuje zvýšenie krvného tlaku vyvolané angiotenzínom II. Inhibičný účinok sa zachováva v priebehu 24 hodín a je merateľný do 48 hodín.

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný tiazidovým diuretikám, ktorý pôsobí prostredníctvom inhibície reabsorpcie sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšej miere vylučovanie draslíka a horčíka, čím sa zvyšuje diuréza a prejavuje antihypertenzný účinok.

Súvisiace s telmisartanom a indapamidom

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť telmisartanu a indapamidu používaných v kombinácii sa hodnotila u pacientov s esenciálnou hypertenziou. Výsledky ukázali, že súbežné podávanie telmisartanu a indapamidu je významne účinnejšie, pokiaľ ide o zníženie krvného tlaku, ako monoterapia buď telmisartanom alebo indapamidom. Celkovo zistenia z klinických štúdií preukázali, že kombinovaná liečba telmisartanom a indapamidom nezvýšila riziko nežiaducich udalostí v porovnaní s monoterapiou alebo inými triedami antihypertenzív.

Súvisiace s telmisartanom

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Po prvej dávke telmisartanu sa antihypertenzná aktivita postupne prejaví v priebehu 3 hodín. Maximálne zníženie krvného tlaku sa vo všeobecnosti dosiahne 4 až 8 týždňov po začatí liečby a pretrváva počas dlhodobej liečby.

Antihypertenzný účinok pretrváva konštantne počas 24 hodín po podaní dávky vrátane posledných 4 hodín pred ďalšou dávkou, ako ukázali ambulantné merania krvného tlaku. Potvrďuje to pomer minimálnych a maximálnych hodnôt krvného tlaku trvale nad 80 % pozorovaný po dávkach 40 a 80 mg telmisartanu v placebom kontrolovaných klinických štúdiách. Existuje pozorovateľný trend závislosti dávky od času do návratu základného systolického tlaku krvi (STK). Z tohto hľadiska sú údaje týkajúce sa diastolického krvného tlaku (DTK) nekonzistentné.

U pacientov s hypertenziou telmisartan znižuje systolický aj diastolický krvný tlak bez ovplyvnenia pulzovej frekvencie. Príspevok diuretického a natriuretického účinku lieku k jeho hypotenznej aktivite je ešte potrebné skúmať. Antihypertenzná účinnosť telmisartanu je porovnateľná s účinnosťou liečiv iných tried antihypertenzív (preukázané v klinických štúdiách porovnávajúcich telmisartan s amlodipínom, atenololom, enalaprilom, hydrochlórtiazidom a lizinoprilom).

Po náhlom ukončení liečby telmisartanom sa krvný tlak postupne vracia na hodnoty pred liečbou v priebehu niekoľkých dní bez dôkazu „rebound“ hypertenzie.

Výskyt suchého kašľa bol signifikantne nižší u pacientov liečených telmisartanom ako u tých, ktorí dostávali inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín v klinických skúšaníach priamo porovnávajúcich tieto dve antihypertenzné liečby.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahlo randomizované, kontrolované klinické skúšania (*ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* a *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine s aliskirénom bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine s placebom a v skupine s aliskirénom boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

Súvisiace s indapamidom

Štúdie II. a III. fázy s monoterapiou preukázali antihypertenzný účinok trvajúci 24 hodín. Tento účinok sa dosiahol pri dávkach vyvolávajúcich len mierny diuretický účinok.

Antihypertenzný účinok indapamidu súvisí so zlepšením pružnosti artérií a znížením arteriálnej a celkovej periférnej rezistencie.

Indapamid redukuje hypertrofiu ľavej komory.

Pri tiazidových a im príbuzných diuretikách dosiahne terapeutický účinok pri istej dávke plató, zatiaľ čo výskyt nežiaducich účinkov naďalej so zvyšovaním dávky stúpa. Dávka sa nemá zvyšovať, ak liečba nie je účinná.

U hypertenzných pacientov bolo z krátkodobého, strednodobého a dlhodobého hľadiska taktiež dokázané, že indapamid:

- neinterferuje s metabolizmom lipidov: triglyceridov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neinterferuje s metabolizmom sacharidov, a to ani u diabetických hypertonikov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Telmisartan sa absorbuje rýchlo, hoci absorbované množstvo kolíše. Priemerná absolútna biologická dostupnosť telmisartanu je okolo 50 %. Keď sa telmisartan užíva s jedlom, redukcia plochy pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času ($AUC_{0-\infty}$) telmisartanu sa mení od približne 6 % (40 mg dávka) do približne 19 % (160 mg dávka). Od 3 hodín po podaní telmisartanu nalačno alebo s jedlom sú plazmatické koncentrácie podobné.

Uvoľnená frakcia indapamidu sa rýchlo a úplne absorbuje gastrointestinálnym tráviacim traktom. Príjem potravy mierne zvyšuje rýchlosť absorpcie, nemá však vplyv na množstvo absorbovaného lieku. Po užití jednorazovej dávky sa maximálna sérová koncentrácia dosahuje približne 12 hodín po požití, opakované podanie znižuje variabilitu sérových koncentrácií medzi 2 dávkami. Existuje intraindividuálna variabilita.

Linearita/nelinearita

Nepredpokladá sa, že by malé zníženie AUC zapríčinilo zníženie terapeutickej účinnosti telmisartanu. Medzi dávkami a plazmatickými hladinami telmisartanu nie je lineárny vzťah. c_{max} a v menšej miere AUC sa pri dávkach nad 40 mg telmisartanu zvyšujú disproportne.

Distribúcia

Telmisartan sa z veľkej časti viaže na plazmatické proteíny (> 99,5 %), hlavne na albumíny a alfa-1 kyslý glykoproteín. Priemerný zdánlivý distribučný objem v rovnovážnom stave (V_{ds}) je približne 500 l.

Väzba indapamidu na plazmatické proteíny je 79 %. Plazmatický eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Rovnovážny stav sa dosiahne po 7 dňoch. Opakované podávanie nevedie k akumulácii indapamidu.

Biotransformácia

Telmisartan sa metabolizuje konjugáciou na glukuronid základnej zlúčeniny. Konjugát nevykazuje žiadnu farmakologickú aktivitu.

Eliminácia indapamidu je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

Eliminácia

Telmisartan je charakterizovaný farmakokinetikou biexponenciálneho rozkladu s terminálnym polčasom eliminácie > 20 hodín. Maximálna plazmatická koncentrácia (c_{max}) a v menšej miere plocha pod krivkou závislosti plazmatickej koncentrácie od času (AUC) sa zvyšuje s dávkou disproportne. Nie je dôkaz klinicky významnej akumulácie telmisartanu, ak sa užíva v odporúčanej dávke. Plazmatické koncentrácie boli vyššie u žien ako u mužov bez významného vplyvu na účinnosť.

Po perorálnom (a intravenóznom) podaní sa telmisartan takmer výlučne vylučuje stolicou prevažne ako nezmenená zlúčenina. Kumulatívne vylučovanie močom je < 1 % dávky. Celkový plazmatický klírens (Cl_{tot}) je vysoký (približne 1 000 ml/min) v porovnaní s prietokom krvi v pečeni (okolo 1 500 ml/min).

Osobitné populácie

Pediatrická populácia

Farmakokinetika dvoch dávok telmisartanu sa ako sekundárny cieľ hodnotila u pacientov s hypertenziou (n = 57) vo veku 6 až < 18 rokov po užívaní telmisartanu 1 mg/kg alebo 2 mg/kg v priebehu 4-týždňového obdobia liečby. Farmakokinetické ciele zahŕňali určenie rovnovážneho stavu telmisartanu u detí a dospievajúcich a preskúmanie rozdielov súvisiacich s vekom. Hoci štúdia bola príliš malá na účelné hodnotenie farmakokinetiky u detí mladších ako 12 rokov, výsledky sa vo všeobecnosti zhodujú so zisteniami u dospelých a potvrdzujú nelinearitu telmisartanu, obzvlášť c_{max} .

Pohlavie

Pozorovali sa rozdiely v plazmatických koncentráciách telmisartanu, pričom c_{max} a AUC boli približne 3- a 2-násobne vyššie, v uvedenom poradí, u žien v porovnaní s mužmi.

Starší

U osôb mladších ako 65 rokov a starších osôb sa farmakokinetika telmisartanu nelíši.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa pozorovali dvojnásobné plazmatické koncentrácie. Avšak u pacientov s renálnou insuficienciou, ktorí sa podrobujú dialýze, sa pozorovali nižšie plazmatické koncentrácie. Telmisartan má u pacientov s renálnou insuficienciou pevnú väzbu na proteíny plazmy a nemôže sa odstrániť dialýzou. Polčas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nemení.

Farmakokinetické parametre indapamidu sú u pacientov s poruchou funkcie obličiek nezmenené.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie u pacientov s poruchou funkcie pečene ukázali zvýšenie absolútnej biologickej dostupnosti až do takmer 100 %. Počas eliminácie sa u pacientov s poruchou funkcie pečene nemení.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V predklinických štúdiách bezpečnosti s normotenznými zvieratami spôsobili dávky telmisartanu, ktoré viedli k expozícii porovnateľnej s klinickým terapeutickým rozmedzím, zníženie parametrov červených krviniek (erytrocyty, hemoglobín, hematokrit), zmeny v renálnej hemodynamike (zvýšený dusík močoviny a kreatinín v krvi), ako aj zvýšenie sérového draslíka. U psov bola pozorovaná dilatácia a atrofia obličkových kanálikov.

U potkanov a psov sa tiež zaznamenalo poškodenie žalúdočnej sliznice (erózia, vredy alebo zápal). Týmto farmakologicky sprostredkovaným nežiaducim účinkom, známym z predklinických štúdií s inhibítormi ACE a antagonistami receptora angiotenzínu II, sa predchádzalo perorálnym podaním fyziologického roztoku.

U oboch druhov sa pozorovala zvýšená aktivita plazmatického renínu a hypertrofia/hyperplázia renálnych juxtaglomerulárnych buniek. Tieto zmeny, ktoré sú tiež skupinovým účinkom inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu a iných antagonistov receptora angiotenzínu II, však zrejme nemajú klinický význam.

Nepozoroval sa priamy dôkaz teratogénneho účinku, ale pozorovalo sa, že hladiny toxickéj dávky telmisartanu majú vplyv na postnatálny vývoj mláďat, ako je nižšia telesná hmotnosť a oneskorené otvorenie očí.

Nedokázala sa mutagenita a významná klastogénna aktivita v štúdiách *in vitro* ani karcinogenita u potkanov a myší.

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne.

Najvyššie dávky indapamidu podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40 až 8 000-násobky terapeutickéj dávky) potvrdili exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu. Hlavné symptómy otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t.j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali embryotoxicitu ani teratogenitu. Fertilita nebola ovplyvnená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
meglumín
hydroxid sodný
povidón K30
celulóza, mikrokryštalická
kroskarmelóza, sodná soľ
oxid železitý, žltý (E 172)
oxid železitý, červený (E 172)
stearyl-fumarát sodný
stearát horečnatý
hypromelóza
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
karboméry

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 30, 60, 90 alebo 100 tabliet s riadeným uvoľňovaním v škatuľke.
Blister (OPA/Alu/PVC//Alu), kalendárové balenie: 14, 28, 56, 84 alebo 98 tabliet s riadeným uvoľňovaním v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 58/0047/25-S

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablety s riadeným uvoľňovaním: 58/0048/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. februára 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).