

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tedenomo 40 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Tedenomo 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tedenomo 40 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 40 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu.

Tedenomo 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 80 mg telmisartanu a 1,5 mg indapamidu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tedenomo 40 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 89,02 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Tedenomo 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje 146,02 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Tedenomo 40 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Dvouvrstvé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky. Jedna vrstva tablety je oranžová, skvrnitá. Druhá vrstva tablety je bílá až hnědožlutě bílá, skvrnitá, označená TI1.

Rozměry tablety: přibližně 18×8 mm.

Tedenomo 80 mg/1,5 mg tablety s řízeným uvolňováním

Dvouvrstvé bikonvexní tablety ve tvaru tobolky. Jedna vrstva tablety je hnědožlutá, skvrnitá. Druhá vrstva tablety je bílá až hnědožlutě bílá, skvrnitá, označená TI2.

Rozměry tablety: přibližně 18×8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Tedenomo je indikován k substituční terapii esenciální hypertenze u dospělých pacientů, jejichž krevní tlak je adekvátně kontrolován kombinací telmisartanu a indapamidu podávanými současně ve stejných dávkách jako jsou v kombinaci, ale jako samostatné tablety.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Tedenomo je jedna tableta denně.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciační terapii.

Pacienti mají mít před převedením na přípravek Tedenomo krevní tlak kontrolován stabilními dávkami monokomponent užívaných současně. Dávka přípravku Tedenomo má být založena na dávkách jednotlivých složek kombinace v době přechodu.

Pokud je nutná změna dávkování, má být provedena individuální titrací jednotlivých složek kombinace.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Při těžké poruše funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min) je přípravek Tedenomo kontraindikován (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávkování nutná, ale thiazidy a příbuzná diuretika jsou plně účinná pouze tehdy, když je funkce ledvin normální nebo jen minimálně snižena.

Porucha funkce jater

Přípravek Tedenomo je při těžké poruše funkce jater kontraindikován (viz bod 4.3). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nemá dávka přípravku Tedenomo překročit 40 mg/1,5 mg (viz bod 4.4).

Starší pacienti

U starších pacientů není úprava dávky nutná, ale hladina kreatininu v plazmě musí být upravena s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví. Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Tedenomo, pokud je funkce ledvin normální nebo jen minimálně narušená.

Pediatrická populace

Přípravek Tedenomo není doporučen u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Bezpečnost a účinnost přípravku Tedenomo nebyla u této populace stanovena.

Způsob podání

Tedenomo tablety s řízeným uvolňováním jsou určeny k perorálnímu podání jednou denně, nejlépe ráno, a mají být spolknuty vcelku s tekutinou, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, na jiné sulfonamidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Těžká porucha funkce jater nebo jaterní encefalopatie.
- Těžká porucha funkce ledvin.
- Hypokalemie.
- Obstrukční poruchy žlučových cest.
- Současné podávání telmisartanu s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz bod 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Těhotenství

Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II nesmí být během těhotenství zahájena. Pokud není pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu hypertenze, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Jestliže je zjištěno těhotenství, léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby (viz body 4.3 a 4.6).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že se telmisartan vylučuje především žlučí, nesmí být telmisartan/indapamid podáván pacientům s cholestázou, obstrukcí žlučovýchodů nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). U těchto pacientů se předpokládá snížená jaterní clearance telmisartanu. Pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se má telmisartan/indapamid podávat se zvýšenou opatrností.

Jaterní encefalopatie

Při poruše funkce jater, zejména v případě elektrolytové dysbalance, mohou thiazidová a thiazidům podobná diuretika způsobit jaterní encefalopatii, která může progredovat do jaterního komatu. V takovém případě je nutno podávání telmisartanu/indapamidu okamžitě zastavit.

Renovaskulární hypertenze

Pacientům s oboustrannou stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie zásobující jedinou funkční ledvinu, kteří jsou léčeni přípravky ovlivňujícími renin-angiotenzin-aldosteronový systém, hrozí zvýšené riziko těžké hypotenze a renální nedostatečnost.

Intravaskulární hypovolemie

U pacientů s poklesem objemu nebo koncentrace sodíku v důsledku intenzivní diuretické terapie, omezování soli v dietě, průjmů nebo zvracení se zejména po první dávce telmisartanu může objevit symptomatická hypotenze. Takové stavy se mají ještě před podáním telmisartanu/indapamidu korigovat. Snížení intravaskulárního objemu a/nebo deplece sodíku se má před podáním telmisartanu/indapamidu korigovat.

Porucha funkce ledvin a transplantace ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří užívají telmisartan, se doporučuje pravidelné sledování sérových hladin draslíku a kreatininu. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním telmisartanu/indapamidu pacientům po nedávné transplantaci ledvin.

Funkce ledvin a diuretika

Thiazidová a thiazidům podobná diuretika jsou plně účinná pouze při normální nebo minimálně snížené funkci ledvin (hladina kreatininu v plazmě pod 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u dospělých osob). U starších pacientů musí být hladina kreatininu v plazmě posuzována s ohledem na věk, tělesnou hmotnost a pohlaví.

Hypovolemie na podkladě ztráty vody a sodíku, navozené diuretikem na začátku léčby, snižuje glomerulární filtraci. To může vést ke zvýšení hladiny močoviny a kreatininu v plazmě. Pro jedince s normální funkcí ledvin nemá tato přechodná funkční nedostatečnost ledvin žádné důsledky, může však dále zhoršit již existující renální nedostatečnost.

Intestinální angioedém

U pacientů léčených antagonisty receptoru pro angiotenzin II byl hlášen intestinální angioedém (viz bod 4.8). U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha, nauzea, zvracení a průjem.

Po vysazení antagonistů receptoru pro angiotenzin II příznaky odezněly. Je-li diagnostikován intestinální angioedém, léčba telmisartanem má být pozastavena a má být zahájeno odpovídající monitorování, dokud nedojde k úplnému odeznění příznaků.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Ostatní stavy provázené stimulací renin-angiotenzin-aldosteronového systému

U pacientů, jejichž cévní tonus a renální funkce závisejí převážně na aktivitě renin-angiotenzin-aldosteronového systému (např. u pacientů se závažným městnavým srdečním selháním nebo u pacientů s průvodním onemocněním ledvin, včetně stenózy renální arterie), byla léčba přípravky, které ovlivňují tento systém podobně jako telmisartan, spojena s akutní hypotenzí, hyperazotémií, oligurií nebo vzácněji i s akutním selháním ledvin (viz bod 4.8).

Primární aldosteronismus

Pacienti s primárním aldosteronismem obvykle nereagují na antihypertenziva působící mechanismem inhibice renin-angiotenzinového systému. Proto se v těchto případech léčba telmisartanem nedoporučuje.

Stenóza aortální a mitrální chlopně, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u ostatních vazodilatancií, je třeba věnovat zvýšenou pozornost pacientům trpícím stenózami aortální nebo mitrální chlopně nebo obstrukční hypertrofickou kardiomyopatií.

Pacienti s diabetem léčení inzulinem nebo antidiabetiky

U těchto pacientů se může při léčbě telmisartanem objevit hypoglykémie. Proto je u nich vhodné zvážit sledování hladiny glukózy v krvi; pokud je to indikováno, může být potřeba upravit dávku inzulinu nebo antidiabetik.

Fotosenzitivita

Byly hlášeny případy fotosenzitivních reakcí při podání thiazidů a thiazidům podobných diuretik (viz bod 4.8). Jestliže se během léčby objeví fotosenzitivní reakce, je doporučeno léčbu přerušit. Jestliže je opětovné podávání telmisartanu/indapamidu považováno za nezbytné, je doporučeno chránit místa vystavená slunci nebo umělému UVA záření.

Vodní a elektrolytová rovnováha

Plazmatická hladina sodíku

Hladinu sodíku je nutno stanovit ještě před zahájením léčby a pak ji v pravidelných intervalech kontrolovat. Pokles hladiny sodíku může být zpočátku zcela asymptomatický, proto je nutné pravidelné sledování, které musí být častější u starších pacientů a u pacientů s cirhózou jater (viz bod 4.8 a 4.9). Každá diuretická léčba může být doprovázena hyponatremií, někdy s velmi vážnými následky. Hyponatremie s hypovolemií může být odpovědná za dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundární kompenzační metabolické alkalóze: výskyt a míra tohoto účinku jsou malé.

Plazmatická hladina draslíku

Hyperkalemie

Podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, může vést k hyperkalemii.

U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin, u diabetiků, u pacientů současně léčených jinými přípravky, které mohou zvyšovat hladinu draslíku, a/nebo u pacientů s určitými interkurentními příhodami, může být hyperkalemie fatální.

Při zvažování současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, je nutno zhodnotit poměr přínosu a rizika.

Hlavní rizikové faktory hyperkalemie, které je třeba zvažovat:

- Diabetes mellitus, porucha funkce ledvin, věk (>70 let).
- Kombinace s jedním nebo více léčivými přípravky, které ovlivňují renin-angiotenzin-aldosteronový systém, a/nebo s přípravky doplňujícími draslík. Léčivé přípravky nebo terapeutické třídy léčivých přípravků, které mohou vyvolat hyperkalemii, jsou náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim.
- Interkurentní příhody, zejména dehydratace, akutní kardiální dekompenzace, metabolická

acidóza, zhoršení funkce ledvin, náhlé zhoršení stavu ledvin (např. infekční onemocnění), rozpad buněk (např. při akutní ischemii končetin, rhabdomyolýze, rozsáhlém traumatu).

U rizikových pacientů se doporučuje hladinu draslíku v séru pečlivě monitorovat (viz. bod 4.5).

Hypokalemie

Deplece draslíku s hypokalemií představuje hlavní riziko podávání thiazidových a thiazidům podobných diuretik. Hypokalemie může způsobit svalové poruchy. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy, zejména v souvislosti s těžkou hypokalemií. Riziku vzniku hypokalemie ($<3,4$ mmol/l) je třeba zabránit zejména u některých vysoce rizikových skupin pacientů, tj. u starších pacientů, podvyživených pacientů a/nebo nemocných osob, užívajících řadu dalších léků současně, dále u pacientů s cirhózou jater s otoky a ascitem, u pacientů s onemocněním koronárních tepen a u pacientů se srdečním selháním. V této situaci hypokalemie zvyšuje toxické účinky digitálních glykosidů na srdce a riziko vzniku arytmií.

Ohroženy jsou i osoby s dlouhým QT intervalem, bez ohledu na jeho vrozený nebo iatrogenní původ. Hypokalemie, stejně jako bradykardie, pak představuje faktor predisponující ke vzniku těžkých arytmií, zvláště smrtelně nebezpečných *torsades de pointes*.

U všech výše uvedených případů je potřeba provádět častější kontroly hladin draslíku v plazmě. První vyšetření kalemie je nutné provést v prvním týdnu po zahájení léčby.

Při zjištění hypokalemie je nutno začít provádět příslušná opatření. Hypokalemie zjištěná ve spojení s nízkou koncentrací hořčíku v séru může být refrakterní na léčbu, pokud nedojde k úpravě hořčíku v séru.

Plazmatická hladina hořčíku

Bylo prokázáno, že thiazidy a příbuzná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčíku močí, což může vést k hypomagnezémii (viz body 4.5 a 4.8).

Plazmatická hladina vápníku

Thiazidy a příbuzná diuretika mohou snižovat vylučování vápníku močí a způsobit mírné a přechodné zvýšení hladin vápníku v plazmě. Skutečná hyperkalcemie může být výsledkem dříve nerozpoznané hyperparatyreózy.

V takovém případě je nutno léčbu přerušit až do vyšetření funkce příštítných tělísek.

Hladina glukózy v krvi

Pravidelné sledování hladiny glukózy v krvi je důležité u diabetiků, zejména u nemocných s hypokalemií.

Hladina kyseliny močové

U nemocných se zvýšenou hladinou kyseliny močové může být zvýšená tendence k záchvatům dny.

Etnické odlišnosti

Stejně jako inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin, také telmisartan a další antagonisté receptoru angiotenzinu II zjevně navozují u černošské populace méně výrazné snížení krevního tlaku než u jiných lidských ras, pravděpodobně v souvislosti s vyšší prevalencí stavů s nízkou hladinou reninu v populaci hypertoniků černé pleti.

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se objevují během hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejšímsi vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Další upozornění

Analogicky jako u kterýchkoli jiných antihypertenziv může dojít při nadměrném snížení krevního tlaku u pacientů s ischemickou kardiopatií nebo s ischemickou chorobou srdeční k infarktu myokardu nebo k

cévní mozkové příhodě.

Laktóza

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Související s telmisartanem

Digoxin

Při společném podávání telmisartanu s digoxinem bylo pozorováno zvýšení mediánu vrcholové plazmatické koncentrace digoxinu (49 %) i plazmatické koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (20 %). Při zahájení léčby telmisartanem, při úpravách dávky a při ukončení léčby telmisartanem je nutno monitorovat hladinu digoxinu, aby se udržela v terapeutickém rozmezí.

Tak jako ostatní léčivé přípravky ovlivňující renin-angiotenzin-aldosteronový systém může telmisartan vyvolat hyperkalemii (viz bod 4.4). Riziko se může zvýšit v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, které mohou také vyvolat hyperkalemii (náhražky soli obsahující draslík, draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptoru angiotenzinu II, nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID, včetně selektivních COX-2 inhibitorů), heparin, imunosupresiva (cyklosporin nebo takrolimus) a trimethoprim).

Výskyt hyperkalemie závisí na přidružených rizikových faktorech. Riziko se zvyšuje v případě výše uvedených léčebných kombinací. Riziko je zvláště vysoké při kombinaci s kalium šetřícími diuretiky a při kombinaci s náhražkami soli obsahující draslík. Kombinace např. s ACE inhibitory nebo s NSAID představují menší riziko za předpokladu, že jsou přesně dodržována opatření při podávání.

Kombinace, které nejsou doporučeny

Draslík šetřící diuretika nebo doplňky obsahující draslík

Antagonisté receptoru angiotenzinu II, jako telmisartan, zmenšují ztrátu draslíku navozenou diuretiky. Draslík šetřící diuretika, například spironolakton, eplerenon, triamteren nebo amilorid, doplňky obsahující draslík nebo náhražky soli obsahující draslík mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Pokud je indikováno současné podávání z důvodu prokázané hypokalemie, je nutno je podávat opatrně a za častých kontrol hladin draslíku v séru.

Lithium

Při současném podávání lithia spolu s inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu a antagonisty receptoru angiotenzinu II včetně telmisartanu byl hlášen reverzibilní nárůst koncentrací lithia v séru a jeho toxicita. Pokud se ukáže kombinované podávání jako nezbytné, doporučuje se pečlivě monitorovat sérové hladiny lithia.

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost

Nesteroidní protizánětlivé léky

NSAID (např. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, COX-2 inhibitory a neselektivní přípravky skupiny NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek antagonistů receptoru angiotenzinu II.

U určitých pacientů s oslabenou funkcí ledvin (například u dehydratovaných pacientů nebo starších

pacientů s poruchou funkce ledvin) může mít současné podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II a přípravků, které blokují cyklooxygenázu, za následek další zhoršení funkce ledvin, včetně možného vzniku akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Kombinace s telmisartanem/indapamidem má být proto podávána s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo sledování funkce ledvin při zahájení a pak pravidelně během této souběžné léčby.

V jedné studii vedlo současné podávání telmisartanu a ramiprilu ke 2,5násobnému zvýšení AUC_{0-24} a C_{max} ramiprilu a ramiprilátu. Klinický význam tohoto zjištění není znám.

Diuretika (thiazidová nebo kličková diuretika)

Předchozí léčba vysokými dávkami diuretik jako je furosemid (kličkové diuretikum) a hydrochlorothiazid (thiazidové diuretikum) může vést k poklesu intravaskulárního objemu a k riziku vzniku hypotenze po zahájení léčby telmisartanem.

Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu

Jiná antihypertenziva

Účinek telmisartanu na snížení krevního tlaku může být zvýrazněn při současném podávání jiných antihypertenziv.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích příhod, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Na podkladě farmakologických vlastností následně uvedených léků lze očekávat, že následující léčivé přípravky mohou zvýraznit hypotenzní účinek všech antihypertenziv, včetně telmisartanu: baklofen, amifostin. Vedle toho může být ortostatická hypotenze potencována alkoholem, barbituráty, narkotiky nebo antidepresivy.

Kortikosteroidy (systémové podání)

Snížení antihypertenzního účinku.

Související s indapamidem

Kombinace, které nejsou doporučeny

Lithium

Zvýšená plazmatická hladina lithia se známkami předávkování, jako při dietě bez soli (snížené vylučování lithia močí). Pokud je podávání diuretik nezbytné, je nutné pečlivě monitorovat sérové hladiny lithia a upravit dávku.

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost

Léčiva vyvolávající torsades de pointes jako jsou mimo jiné:

- antiarytmika třídy Ia (např. chinidin, dihydrochinidin, disopyramid),
- antiarytmika třídy III (např. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium),
- některá antipsychotika:
 - fenothiaziny (např. chlorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, thioridazin, trifluoperazin), benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrofenony (např. droperidol, haloperidol),
 - jiná antipsychotika (např. pimoqid),
 - jiná léčiva: (např. bepridil, cisaprid, difemanil, erythromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Zvyšují riziko ventrikulárních arytmií, zvláště *torsades de pointes* (rizikový faktor je hypokalemie). Je třeba monitorovat hypokalemii a v případě potřeby ji před použitím této kombinace s telmisartanem/indapamidem korigovat. Je třeba monitorovat klinický stav, plazmatické elektrolyty a EKG.

Použijte látky, které nemají nevýhodu působení *torsades de pointes* při hypokalemii.

NSAID (systémové podání) včetně selektivních inhibitorů COX-2 nebo vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové (>3 g/den)

Možné snížení antihypertenzního účinku indapamidu. U dehydratovaných pacientů je riziko akutního renálního selhání (snížení glomerulární filtrace). Je nezbytné, aby byl pacient při zahájení léčby hydratován a jeho renální funkce sledovány.

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE)

Při zahájení léčby a při současné depleci sodíku (zvláště u pacientů se stenózou renální arterie) existuje riziko náhlé hypotenze a/nebo akutního renálního selhání.

Při hypertenzi, kdy předchází léčba diuretiky mohla způsobit depleci sodíku, je nutno:

- buď vysadit diuretikum 3 dny před zahájením léčby ACE inhibitorem a v případě potřeby začít znovu podávat diuretikum navozující hypokalemii;
- nebo podávat nízké počáteční dávky ACE inhibitoru a dávky zvyšovat pouze postupně.

Při městnavém srdečním selhání je nutné začít podávat velmi nízkou dávku ACE inhibitoru, případně předtím snížit dávku podávaného hypokalemického diuretika.

Ve všech případech je potřeba sledovat v prvních týdnech léčby ACE inhibitorem renální funkce (plazmatické hladiny kreatininu).

Jiná léčiva způsobující hypokalemii: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podání), tetrakosaktid, stimulační laxativa

Zvýšené riziko hypokalemie (aditivní účinek).

Je potřeba sledovat plazmatické hladiny draslíku a v případě potřeby je korigovat, zvláště v případě současné léčby srdečním glykosidem (digoxin). Doporučuje se používat nestimulační laxativa.

Baklofen

Byl pozorován zvýšený antihypertenzní účinek.

Je potřeba, aby byl pacient na začátku léčby hydratován a jeho ledvinné funkce sledovány.

Digitalisové přípravky

Hypokalemie a/nebo hypomagnesemie predisponují k toxickým účinkům digitalisu. Je třeba monitorovat plazmatický draslík, hořčík a EKG a v případě potřeby léčbu upravit.

Kombinace vyžadující zvýšenou opatrnost

Alopurinol

Současné podávání s indapamidem může zvýšit výskyt hypersenzitivní reakce na alopurinol.

Kombinace, jež je nutno vzít v úvahu

Kalium šetřící diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)

Tyto racionální kombinace jsou u některých pacientů užitečné, ale nevylučují možnost hypokalemie nebo hyperkalemie (zvláště u pacientů s renálním selháním nebo s diabetem). Je potřeba sledovat plazmatické hladiny draslíku a EKG a v případě potřeby přehodnotit léčbu.

Metformin

Existuje zvýšené riziko laktátové acidózy po podání metforminu, navozené možným renálním selháním v souvislosti zejména s podáváním kličkových diuretik. Nedoporučuje se proto podávat metformin, pokud plazmatické hladiny kreatininu překročí 15 mg/l (135 μmol/l) u mužů a 12 mg/l (110 μmol/l) u

žen.

Jodované kontrastní látky

Při dehydrataci způsobené diuretiky existuje zvýšené riziko akutního renálního selhání, zvláště pokud se použijí vysoké dávky jodovaných kontrastních látek.

Je třeba, aby byl pacient před podáním jodovaných sloučenin hydratován.

Imipraminová antidepresiva, neuroleptika

Antihypertenzní účinek a zvýšení rizika ortostatické hypotenze (aditivní účinek).

Vápník (soli)

Existuje riziko hyperkalcemie v důsledku sníženého vylučování vápníku močí.

Cyklosporin, takrolimus

Bylo pozorováno riziko zvýšených plazmatických hladin kreatininu bez změny hladin cirkulujícího cyklosporinu, a to dokonce i bez deplece vody/sodíku.

Kortikosteroidy, tetrakosaktid (systémové podání)

Snížený antihypertenzní účinek (retence vody/sodíku v důsledku podání kortikosteroidů).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II se v prvním trimestru těhotenství nedoporučuje (viz bod 4.4). Podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).

Adekvátní údaje o podávání telmisartanu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech poukázaly na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Epidemiologické důkazy týkající se rizika teratogenicity při podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nebyly jednoznačné; malý nárůst rizika však nelze vyloučit. I když neexistují žádné kontrolované epidemiologické údaje, pokud jde o riziko při podávání antagonistů receptoru angiotenzinu II, pro tuto třídu léčiv může existovat riziko podobné. Pokud pokračování v léčbě antagonisty receptoru angiotenzinu II není považováno za nezbytné, pacientky plánující těhotenství musí být převedeny na jinou léčbu vysokého krevního tlaku, a to takovou, která má ověřený bezpečnostní profil, pokud jde o podávání v těhotenství. Léčba pomocí antagonistů receptoru angiotenzinu II musí být ihned ukončena, jestliže je zjištěno těhotenství, a pokud je to vhodné, je nutné zahájit jiný způsob léčby.

Je známo, že expozice antagonistům receptoru angiotenzinu II během druhého a třetího trimestru vede u lidí k fetotoxicitě (pokles funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebky) a k novorozenecké toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3).

Pokud došlo k expozici antagonistům receptoru angiotenzinu II od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se sonografická kontrola funkce ledvin a lebky.

Děti, jejichž matky užívaly antagonisty receptoru angiotenzinu II, musí být pečlivě sledovány, pokud jde o hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

Údaje o podávání indapamidu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Dlouhodobá expozice thiazidu během třetího trimestru těhotenství může snížit plazmatický objem u matky stejně jako uteroplacentární průtok krve, což může způsobit fetoplacentární ischemii a retardaci růstu plodu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání indapamidu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Léčba přípravkem Tedenomo se během kojení nedoporučuje.

Protože nejsou k dispozici žádné údaje ohledně užívání telmisartanu během kojení, telmisartan se nedoporučuje a je vhodnější zvolit jinou léčbu s lépe zavedeným bezpečnostním profilem během kojení, obzvláště během kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Informace o vylučování indapamidu/metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou dostupné. Může se vyskytnout přecitlivělost na deriváty sulfonamidů a hypokalemie. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence.

Indapamid je příbuzný thiazidovým diuretikům, která byla spojována se snížením nebo dokonce potlačením laktace.

Fertilita

V předklinických studiích nebyly pozorovány žádné účinky telmisartanu a indapamidu na mužskou a ženskou fertilitu.

Studie reprodukční toxicity neprokázaly žádný vliv indapamidu na fertilitu samic a samečů potkanů (viz bod 5.3). Neočekávají se žádné účinky na lidskou fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Telmisartan/indapamid může individuálně vyvolat různé reakce související s poklesem krevního tlaku, zejména na začátku léčby. Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že se mohou objevit závratě nebo ospalost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Související s telmisartanem

Vzácně ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) se mohou objevit závažné nežádoucí účinky včetně anafylaktické reakce a angioedému a akutní renální selhání.

V kontrolovaných studiích u pacientů s hypertenzí byl celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených při podávání telmisartanu obvykle srovnatelný s placebem (41,4 % vs 43,9 %). Výskyt nežádoucích účinků nebyl závislý na dávce ani na pohlaví, věku nebo rase pacientů. Bezpečnostní profil telmisartanu podávaného pacientům ke snížení kardiovaskulární morbidity byl shodný s bezpečnostním profilem zjištěným u pacientů s hypertenzí.

Níže uvedené nežádoucí účinky byly shromážděny z kontrolovaných klinických studií u pacientů s hypertenzí a z hlášení po uvedení na trh. Dále se vycházelo z hlášení závažných nežádoucích účinků a nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby v rámci tří dlouhodobých klinických studií s 21 642 pacienty, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity až po dobu šesti let.

Související s indapamidem

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou hypokalemie, hypersenzitivní reakce, zejména dermatologické, u pacientů s predispozicí k alergickým a astmatickým reakcím a makulopapulární vyrážky.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle následující konvence:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)

- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence	
		Telmisartan	Indapamid
Infekce a infestace	Infekce močových cest včetně cystitidy	Méně časté	-
	Infekce horních cest dýchacích včetně faryngitidy a sinusitidy	Méně časté	-
	Sepse včetně fatálních případů ¹	Vzácné	-
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Méně časté	-
	Eozinofilie	Vzácné	-
	Trombocytopenie	Vzácné	Velmi vzácné
	Agranulocytóza	-	Velmi vzácné
	Aplastická anémie	-	Velmi vzácné
	Hemolytická anémie	-	Velmi vzácné
	Leukopenie	-	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Anafylaktická reakce	Vzácné	-
	Hypersenzitivita	Vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalemie	Méně časté	-
	Hypoglykemie (u pacientů s diabetem)	Vzácné	-
	Hyperkalcemie	-	Velmi vzácné
	Hypokalemie	-	Časté
	Hyponatremie (viz bod 4.4)	-	Méně časté
	Hypochloremie	-	Vzácné
	Hypomagnezemie	-	Vzácné
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-
	Deprese	Méně časté	-
	Úzkost	Vzácné	-
Poruchy nervového systému	Somnolence	Vzácné	-
	Únava	-	Vzácné
	Bolest hlavy	-	Vzácné
	Parestzie	-	Vzácné
	Synkopa	Méně časté	Není známo
Oční poruchy	Zraková porucha	Vzácné	-
	Myopie	-	Není známo
	Rozmazané vidění	-	Není známo
	Choroidální efuze	-	Není známo
	Glaukom s uzavřeným úhlem	-	Není známo
	Postižení zraku	-	Není známo
Poruchy ucha a labyrintu	Vertigo	Méně časté	Vzácné
Srdeční poruchy	Bradykardie	Méně časté	-
	Tachykardie	Vzácné	-
	Arytmie	-	Velmi vzácné
	<i>Torsades de pointes</i> (potenciálně fatální) (viz bod 4.4 a 4.5)	-	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze ²	Méně časté	Velmi vzácné
	Ortostatická hypotenze	Méně časté	-
Respirační hrudní	Dyspnoe	Méně časté	-

a mediastinální poruchy	Kašel	Méně časté	-
	Intersticiální plicní choroba ⁴	Velmi vzácné	-
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha	Méně časté	-
	Průjem	Méně časté	-
	Dyspepsie	Méně časté	-
	Flatulence	Méně časté	-
	Zvracení	Méně časté	Méně časté
	Břišní diskomfort	Vzácné	-
	Dysgeuzie	Vzácné	-
	Sucho v ústech	Vzácné	Vzácné
	Nauzea	-	Vzácné
	Zácpa	-	Vzácné
	Pankreatitida	-	Velmi vzácné
Poruchy jater a žlučových cest	Abnormální funkce jater/porucha jater ³	Vzácné	Velmi vzácné
	Možnost nástupu jaterní encefalopatie v případě poruchy funkce jater (viz body 4.3 a 4.4)	-	Není známo
	Hepatitida	-	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Makulopapulární vyrážky	-	Časté
	Hypersenzitivní reakce	-	Časté
	Pruritus	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	-
	Vyrážka	Méně časté	-
	Purpura	-	Méně časté
	Ekzém	Vzácné	-
	Erytém	Vzácné	-
	Poléková vyrážka	Vzácné	-
	Toxická kožní erupce	Vzácné	-
	Angioedém (u telmisartanu i fatální)	Vzácné	Velmi vzácné
	Kopřivka	Vzácné	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	-	Velmi vzácné
	Stevensův-Johnsonův syndrom	-	Velmi vzácné
	Fotosenzitivní reakce (viz bod 4.4)	-	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest zad (např. ischias)	Méně časté	-
	Svalové křeče	Méně časté	Není známo
	Myalgie	Méně časté	Není známo
	Artralgie	Vzácné	-
	Bolest v končetině	Vzácné	-
	Bolest šlach (příznaky podobné tendinitidě)	Vzácné	-
	Svalová slabost	-	Není známo
	Rhabdomyolýza	-	Není známo
	Možné zhoršení preexistujícího akutního diseminovaného lupus erythematoses	-	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Postižení ledvin včetně akutního renálního selhání	Méně časté	-
	Renální selhání	-	Velmi vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erekttilní dysfunkce	-	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest na hrudi	Méně časté	-
	Astenie (slabost)	Méně časté	-
	Onemocnění podobné chřipce	Vzácné	-
Vyšetření	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Méně časté	-

	Snížení hladiny hemoglobinu	Vzácné	-
	Zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi	Vzácné	Není známo
	Zvýšení hladiny jaterních enzymů	Vzácné	Není známo
	Zvýšení hladiny kreatin fosfokinázy v krvi	Vzácné	-
	Prodloužení intervalu QT na EKG (viz bod 4.4 a 4.5)	-	Není známo
	Zvýšení hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4)	-	Není známo

^{1, 2, 3, 4}: další popis naleznete v podkapitole „Popis vybraných nežádoucích účinků“

Popis vybraných nežádoucích účinků

Během fáze II a III studií porovnávajících 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza hladiny draslíku, že účinek indapamidu je závislý na dávce:

- Indapamid 1,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 10 % pacientů hladina draslíku <3,2 mmol/l a u 4 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,23 mmol/l.
- Indapamid 2,5 mg: po 4 až 6 týdnech léčby byla pozorována u 25 % pacientů hladina draslíku <3,2 mmol/l a u 10 % pacientů <3,2 mmol/l. Po 12 týdnech léčby byl průměrný pokles hladiny draslíku 0,41 mmol/l.

Sepse

Ve studii PROFESS byl pozorován zvýšený výskyt sepse po telmisartanu ve srovnání s placebem. Příhoda může být náhodným nálezem nebo může souviset s dosud neznámým mechanismem (viz také bod 5.1).

Hypotenze

Tento nežádoucí účinek byl hlášen jako častý u pacientů s upraveným krevním tlakem, kterým byl podáván telmisartan ke snížení kardiovaskulární morbidity nad rámec standardní péče.

Abnormální jaterní funkce/porucha jater

Většina případů abnormální jaterní funkce/poruchy jater z post-marketingových zkušeností se vyskytla u japonských pacientů. U japonských pacientů se tyto nežádoucí účinky vyskytují s větší pravděpodobností.

Intersticiální plicní nemoc

Na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy intersticiální plicní nemoci v časové souvislosti s podáním telmisartanu. Příčinná souvislost ale nebyla stanovena.

Intestinální angioedém

Po užití antagonistů receptoru pro angiotenzin II byly hlášeny případy intestinálního angioedému (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se předávkování u člověka.

Příznaky

Související s telmisartanem

Nejvýznamnějšími projevy předávkování telmisartanem byly hypotenze a tachykardie, byly také hlášeny bradykardie, závrat, zvýšení sérového kreatininu a akutní renální selhání.

Související s indapamidem

Bylo zjištěno, že indapamid nemá toxické účinky až do dávky 40 mg, tj. 27násobku terapeutické dávky. Známky akutní otravy se projevují především jako poruchy rovnováhy vody/elektrolytů (hyponatremie, hypokalemie). Klinicky se může vyskytnout nauzea, zvracení, hypotenze, křeče, vertigo, ospalost, zmatenost, polyurie nebo oligurie, případně až anurie (v důsledku hypovolemie).

Léčba

Související s telmisartanem

Telmisartan nelze odstranit hemodialýzou. Pacient má být pečlivě monitorován, léčba má být symptomatická a podpůrná. Léčba závisí na časovém úseku, který uplynul od požití, a na závažnosti příznaků. Navrhovaná opatření zahrnují navození zvracení a/nebo výplach žaludku. Vhodnou léčbou předávkování může být použití aktivního uhlí. Hladiny elektrolytů a kreatininu v séru je nutno často monitorovat a v případě potřeby upravit. Pokud dojde k hypotenzi, je nutno pacienta uložit do polohy vleže na zádech a urychleně podat soli a doplnit objem tekutin.

Související s indapamidem

Počátečním opatřením je rychlá eliminace požití látky (látek) výplachem žaludku a/nebo podáním aktivního uhlí s následnou obnovou rovnováhy vody/elektrolytů ve specializovaném zdravotnickém zařízení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky ovlivňující renin-angiotenzinový systém, Blokátory receptorů pro angiotenzin II a diuretika, ATC kód: C09DA07.

Mechanismus účinku

Telmisartan je specifický antagonist receptoru angiotenzinu II (typ AT₁) účinný po perorálním podání. S vysokou afinitou vytěsňuje angiotenzin II z jeho vazebného místa na subtypu receptoru AT₁, který odpovídá za známé působení angiotenzinu II. Telmisartan nemá na receptoru AT₁ žádnou parciální agonistickou aktivitu a váže se selektivně na tento receptor. Vazba má dlouhodobý charakter. Telmisartan nevykazuje afinitu k ostatním receptorům, včetně AT₂ a ostatních méně charakterizovaných receptorů AT. Funkční význam těchto receptorů není znám, stejně jako efekt jejich možné zvýšené stimulace angiotenzinem II, jehož hladiny se podáváním telmisartanu zvyšují. Plazmatické hladiny aldosteronu se podáváním telmisartanu snižují. Telmisartan neinhibuje u lidí plazmatický renin ani neblokuje iontové kanály. Telmisartan neinhibuje enzym konvertující angiotenzin (kininázu II), což je enzym, který rovněž rozkládá bradykinin. Proto se nepředpokládá, že by telmisartan potencoval nežádoucí účinky zprostředkované bradykininem.

Dávka telmisartanu 80 mg u člověka téměř zcela inhibuje zvýšení krevního tlaku vyvolané angiotenzinem II. Inhibiční účinek přetrvává déle než 24 hodin a je měřitelný po dobu až 48 hodin.

Indapamid je sulfonamidový derivát s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretikům, který působí inhibicí reabsorpce sodíku v kortikálním dilučním segmentu renálních tubulů.

Zvyšuje vylučování sodíku a chloridů močí a v menší míře i vylučování draslíku a hořčíku, čímž zvyšuje objem vyloučené moči a má antihypertenzní účinek.

Související s telmisartanem a indapamidem

Klinická účinnost a bezpečnost

U pacientů s esenciální hypertenzí byla hodnocena účinnost a bezpečnost telmisartanu a indapamidu používaných v kombinaci. Výsledky ukázaly, že současné podávání telmisartanu a indapamidu je významně účinnější, pokud jde o snížení krevního tlaku, než monoterapie telmisartanem nebo indapamidem. Celkově závěry klinických studií prokázaly, že kombinovaná léčba telmisartanem a indapamidem nezvyšuje riziko nežádoucích účinků ve srovnání s monoterapií ani s jinými třídami antihypertenziv.

Související s telmisartanem

Klinická účinnost a bezpečnost

Po první dávce telmisartanu dojde v průběhu tří hodin postupně k poklesu krevního tlaku. Maximální redukce krevního tlaku se dosáhne obvykle v průběhu 4 až 8 týdnů od zahájení léčby a přetrvává během dlouhodobé terapie.

Antihypertenzní účinek trvá 24 hodin po podání přípravku včetně posledních 4 hodin před podáním následující dávky, jak bylo prokázáno ambulantním monitorováním krevního tlaku. Ve studiích kontrolovaných placebem po dávce 40 a 80 mg telmisartanu je toto potvrzeno poměrem minimálních a maximálních hodnot tlaku krve, který byl konzistentně nad 80 %. Existuje zjevná závislost mezi podanou dávkou přípravku a časem potřebným k návratu systolického krevního tlaku (STK) na původní hodnoty. Údaje týkající se diastolického krevního tlaku (DTK) nejsou jednotné.

U pacientů s hypertenzí snižuje telmisartan jak systolický, tak i diastolický krevní tlak bez ovlivnění tepové frekvence. Příspěvek diuretického a natriuretického efektu léčivého přípravku k jeho hypotenznímu působení musí být ještě určen. Antihypertenzní účinnost telmisartanu je srovnatelná se zástupci jiných tříd antihypertenziv (což bylo prokázáno v klinických studiích porovnávajících telmisartan s amlodipinem, atenololem, enalapilem, hydrochlorothiazidem a lisinopilem).

Po náhlém přerušení léčby telmisartanem se během několika dnů krevní tlak postupně vrací k hodnotám před léčbou bez vzniku „rebound“ hypertenze.

V klinických studiích přímo srovnávajících dvě antihypertenziva byl výskyt suchého kašle významně nižší u pacientů léčených telmisartanem než u pacientů léčených inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a na mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE i blokátory receptorů pro angiotenzin II. proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Související s indapamidem

Studie fáze II a III s použitím monoterapie prokázaly antihypertenzní účinek trvající 24 hodin. Ten nastával při dávkách, při kterých byl diuretický účinek mírný.

Antihypertenzní účinek indapamidu souvisí se zlepšením tepenné pružnosti a snížením arteriolární a celkové periferní rezistence.

Indapamid snižuje hypertrofii levé komory.

U thiazidových a podobných diuretik se terapeutický účinek nad určitou dávkou již dále nezvyšuje, zatímco nežádoucí účinky se dále zhoršují. Proto v případě neúčinné léčby již nelze dávku dále zvyšovat.

U hypertoniků bylo krátko-, středně- a dlouhodobým pozorováním zjištěno, že indapamid:

- neinterferuje s metabolismem lipidů: triacylglycerolů, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu;
- neinterferuje s metabolismem cukrů, a to dokonce ani u diabetiků s hypertenzí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce telmisartanu je rychlá, i když rozsah jeho vstřebání kolísá. Průměrná hodnota absolutní biologické dostupnosti telmisartanu představuje asi 50 %. Pokud se telmisartan podává spolu s jídlem, pohybuje se redukce plochy pod křivkou závislosti plazmatických koncentrací na čase ($AUC_{0-\infty}$) přibližně od 6 % (dávka 40 mg) do 19 % (dávka 160 mg). Od 3 hodin po podání telmisartanu nalačno nebo současně s jídlem se jeho plazmatické koncentrace neliší.

Frakce uvolněného indapamidu je rychle a úplně absorbována gastrointestinálním traktem. Jídlo mírně zvyšuje rychlost absorpce, ale nemá vliv na množství absorbovaného léčiva. Maximální hladiny v séru je po jednotlivé dávce dosaženo přibližně 12 hodin po podání, opakované podání snižuje výkyvy v sérových hladinách mezi 2 dávkami. Existuje interindividuální variabilita.

Linearita/nelinearita

Nepředpokládá se, že by menší redukce AUC mohla vést ke snížení terapeutické účinnosti. Neexistuje lineární závislost mezi dávkami a plazmatickými hladinami. Hodnoty C_{max} a v menší míře i AUC rostou nerovnoměrně při dávkách překračujících 40 mg.

Distribuce

Telmisartan se z velké části váže na plazmatické bílkoviny (>99,5 %), především na albumin a alfa-1 kyselý glykoprotein. Distribuční objem v ustáleném stavu (V_{dss}) dosahuje přibližně 500 l.

Vazba indapamidu na plazmatické bílkoviny je 79 %. Poločas eliminace z plazmy je 14 až 24 hodin (průměrně 18 hodin). Rovnovážný stav je dosažen po 7 dnech. Opakované podání nevede k akumulaci.

Biotransformace

Telmisartan se metabolizuje konjugací na glukuronid výchozí látky. U konjugátu nebyla prokázána žádná farmakologická aktivita.

Indapamid se vylučuje převážně močí (70 % dávky) a stolicí (22 %) v podobě neaktivních metabolitů.

Eliminace

Telmisartan je charakterizován biexponenciálním poklesem farmakokinetiky s terminálním poločasem eliminace >20 h. Maximální plazmatické koncentrace (C_{\max}) a v menší míře plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase (AUC) rostou nerovnoměrně s dávkou. V doporučených dávkách nebyla prokázána klinicky významná kumulace telmisartanu. Plazmatické koncentrace byly u žen vyšší než u mužů, avšak bez významného vlivu na účinnost.

Po perorálním (a intravenózním) podání se telmisartan téměř výhradně eliminuje stolicí, většinou jako nezměněná substance. Kumulativní vylučování močí je <1 % dávky. Celková plazmatická clearance (Cl_{tot}) je vysoká (přibližně 1 000 ml/min) v porovnání s průtokem krve játry (kolem 1 500 ml/min).

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika dvou dávek telmisartanu byla hodnocena jako sekundární cíl u pacientů s hypertenzí (n = 57) ve věku od 6 do 18 let po podání telmisartanu 1 mg/kg nebo 2 mg/kg po dobu 4 týdnů léčby. Farmakokinetické parametry zahrnovaly stanovení ustáleného stavu telmisartanu u dětí a dospívajících a hodnocení rozdílů v závislosti na věku. Přestože studie byla příliš malá pro významné posouzení farmakokinetiky u dětí mladších 12 let, výsledky jsou obecně v souladu s nálezy u dospělých a potvrzují ne-linearitu telmisartanu, zejména pro C_{\max} .

Pohlaví

Byly pozorovány rozdíly v plazmatických koncentracích v závislosti na pohlaví, s hodnotami C_{\max} přibližně třikrát a AUC přibližně dvakrát vyššími u žen než u mužů.

Starší pacienti

Farmakokinetika telmisartanu se u starších pacientů a pacientů mladších než 65 let neliší.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin byly pozorovány dvojnásobné koncentrace v plazmě, avšak u pacientů s nedostatečností ledvin podstupujících hemodialýzu byly pozorovány nižší plazmatické koncentrace. Telmisartan se u pacientů s ledvinovou nedostatečností do vysoké míry váže na plazmatické bílkoviny a dialýzou jej nelze odstranit. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

Farmakokinetické parametry indapamidu se u pacientů s poruchou funkce ledvin nemění.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické studie u pacientů s poruchou funkce jater prokázaly zvýšení hodnot absolutní biologické dostupnosti téměř na 100 %. Poločas eliminace se u pacientů s poruchou funkce jater nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

V předklinických studiích bezpečnosti po podání dávek telmisartanu, které vedly k expozici srovnatelné s klinickým terapeutickým rozmezím, došlo u normotenzních zvířat ke snížení hodnot červeného krevního obrazu (erytrocytů, hemoglobinu, hematokritu), změnám v renální hemodynamice (nárůst dusíku močoviny a kreatininu) a zvýšení hladiny sérového draslíku. U psů byla pozorována dilatace renálních tubulů a jejich atrofie. U potkanů a psů byly rovněž zaznamenány změny žaludeční sliznice (eroze, vředy nebo zánět). Těmto farmakologicky vyvolaným nežádoucím účinkům, známým z předklinického hodnocení jak inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin, tak antagonistů receptoru angiotenzinu II, bylo možné předejít perorálním podáním fyziologického roztoku.

U potkanů a psů byly rovněž pozorovány zvýšené hodnoty reninu v plazmě a hypertrofie/hyperplazie ledvinových juxtaglomerulárních buněk. Tyto změny, představující rovněž skupinový účinek inhibitorů enzymu konvertujícího angiotenzin a antagonistů receptoru angiotenzinu II, zřejmě nemají klinický význam.

Nebyl zjištěn žádný jasný důkaz o teratogenním účinku, avšak podávání telmisartanu v toxických dávkách má vliv na postnatální vývoj jedinců jako je nižší tělesná hmotnost a opožděné otevírání očí.

Testy in vitro neprokázaly mutagenní a významnou klastogenní aktivitu ani nebyl prokázán kancerogenní účinek u potkanů a myší.

Indapamid byl testován na mutagenní a karcinogenní vlastnosti s negativním výsledkem.

Nejvyšší dávky indapamidu po perorálním podání různým druhům zvířat (40 až 8000násobky terapeutické dávky) vykazovaly exacerbaci diuretických vlastností indapamidu. Během studií akutní toxicity indapamidu podávaného intravenózně nebo intraperitoneálně souvisely hlavní příznaky otravy s farmakologickým účinkem indapamidu, tj. bradypnoe a periferní vazodilatace.

Studie reprodukční toxicity indapamidu neprokázaly embryotoxicitu ani teratogenitu.

K poškození fertility nedošlo u samců ani u samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Meglumin

Hydroxid sodný

Povidon K30

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Natrium-stearyl-fumarát

Magnesium-stearát

Hypromelóza

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Karbomery

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí a světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 a 100 tablet s řízeným uvolňováním, v krabičce.

Blistr (OPA/Al/PVC//Al), kalendářní balení: 14, 28, 56, 84 a 98 tablet s řízeným uvolňováním, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Tedenomo 40 mg/1,5 mg: Reg. č.: 58/360/23-C

Tedenomo 80 mg/1,5 mg: Reg. č.: 58/361/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 10. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. 1. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).