POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Tolupind 80 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 40 mg telmisartana in 1,5 mg indapamida.

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 80 mg telmisartana in 1,5 mg indapamida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 89,02 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Ena tableta s prirejenim sproščanjem vsebuje 146,02 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s prirejenim sproščanjem

Tolupind 40 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Dvoslojne, bikonveksne tablete v obliki kapsule. En sloj tablete je oranžne barve, lisast. Drugi sloj je bele do rjavkasto rumenkasto bele barve, lisast in ima oznako TI1.
Velikost tablete: približno 18 mm x 8 mm.

Tolupind 80 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem
Dvoslojne, bikonveksne tablete v obliki kapsule. En sloj tablete je rjavkasto rumene barve, lisast. Drugi sloj je bele do rjavkasto rumenkasto bele barve, lisast in ima oznako TI2.
Velikost tablete: približno 18 mm x 8 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tolupind je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih bolnikih, pri katerih je krvni tlak že ustrezno urejen s sočasno uporabo telmisartana in indapamida v odmerkih, ki so enaki kot v kombinaciji, vendar v ločenih tabletah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočen odmerek zdravila Tolupind je ena tableta enkrat na dan.

Stalna kombinacija učinkovin ni primerna za začetno zdravljenje.

Preden bolnik preide na uporabo zdravila Tolupind, mora biti njegovo stanje nadzorovano s sočasno uporabo ustaljenih odmerkov posameznih učinkovin. Odmerek zdravila Tolupind mora ustrezati odmerkom posameznih učinkovin kombinacije v času prehoda.

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

Posebne populacije

Okvara ledvic
Pri hudo okvarjenem ledvičnem delovanju (očistek kreatinina manjši kot 30 ml/min) je zdravljenje z zdravilom Tolupind kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro prilagajanje odmerjanja ni potrebno, vendar so tiazidni in sorodni diuretiki v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje.

Okvara jeter
Zdravilo Tolupind je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Odmerek zdravila Tolupind za bolnike z blago do zmerno okvaro jeter ne sme biti večji od 40 mg/1,5 mg (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki
Starejšim osebam odmerka ni treba prilagajati, vrednosti kreatinina v plazmi pa je treba preračunati glede na starost, telesno maso in spol. Starejše bolnike lahko zdravimo z zdravilom Tolupind, če imajo normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje.

Pediatrična populacija
Zdravilo Tolupind ni priporočljivo pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let.
Varnost in učinkovitost zdravila Tolupind pri teh populacijah nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo Tolupind tablete s prirejenim sproščanjem se jemlje peroralno, enkrat na dan, najbolje zjutraj; tablete je treba pogoltniti cele s tekočino, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, druge sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Huda okvara jeter ali jetrna encefalopatija.
- Huda okvara ledvic.
- Hipokaliemija.
- Obolenja z zaporo žolčevoda.
- Sočasna uporaba telmisartana in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost
Zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje

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

Okvara jeter
Kombinacije telmisartan/indapamid ne smemo dajati bolnikom, ki imajo holestazo, obolenja z zaporo žolčevoda ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča z žolčem. Pri teh bolnikih je lahko zmanjšan jetrni očistek telmisartana. Kombinacijo telmisartan/indapamid lahko pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter uporabljamo le previdno.

Jetrna encefalopatija
Pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidom sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. Kombinacijo telmisartan/indapamid je treba v tem primeru takoj prenehati dajati.

Ledvičnožilna hipertenzija
Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice je pri zdravljenju z zdravili, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, povečano tveganje za hudo hipotenzijo in zmanjšanje ledvičnega delovanja.

Intravaskularna hipovolemija
Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se lahko zlasti po prvem odmerku telmisartana pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja je treba uravnati pred zdravljenjem s kombinacijo telmisartan/indapamid. Pomanjkanje volumna in/ali natrija je treba uravnati pred začetkom zdravljenja s kombinacijo telmisartan/indapamid.

Okvara ledvic in presaditev ledvic
Kadar se telmisartan uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic, se priporoča periodično spremljanje ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo kombinacije telmisartan/indapamid.

Ledvično delovanje in diuretiki
Tiazidni in sorodni diuretiki so v celoti učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali le rahlo zmanjšano ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi manj kot 25 mg/l, tj. 220 µmol/l pri odraslih). Pri starejših bolnikih navedene vrednosti kreatinina v plazmi preračunamo glede na starost, telesno težo in spol.
Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, privede do zmanjšanja glomerulne filtracije. Ta lahko povzroči povečanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v plazmi. Takšna prehodna okvara ledvičnega delovanja nima posledic pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem, vendar lahko poslabša že obstoječo okvaro ledvičnega delovanja.

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z

akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.
Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II ne smejo uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron
Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali boleznijo ledvic, vključno z zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na ta sistem (kot je telmisartan), z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, z oligurijo ali redko z akutno odpovedjo ledvic (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem
Bolniki s primarnim aldosteronizmom se na splošno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki učinkujejo tako, da zavirajo sistem renin-angiotenzin. Zato se uporaba zdravila Tolupind ne priporoča.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija
Kot pri drugih vazodilatatorjih je pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo potrebna posebna previdnost.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali antidiabetiki
Pri teh bolnikih se pri zdravljenju s telmisartanom lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o primernem načinu spremljanja krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali antidiabetika.

Fotosenzitivnost
Pri jemanju tiazidov in njim sorodnih diuretikov so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, priporočamo prenehanje zdravljenja. Če ocenite, da je potrebno ponovno jemanje diuretika, priporočamo, da bolnik zaščiti dele telesa, ki so izpostavljeni soncu ali umetnim žarkom UVA.

Ravnovesje vode in elektrolitov
Količina natrija v plazmi
Vrednost natrija v plazmi je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja in kasneje v rednih presledkih. Zmanjšanje vrednosti natrija v plazmi je lahko sprva asimptomatično, zato je redno merjenje nujno. Pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo morajo biti merjenja še pogostejša (glejte poglavji 4.8 in 4.9). Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Količina kalija v plazmi
Hiperkaliemija
Zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko povzročijo hiperkaliemijo.
Za starejše, bolnike z insuficienco ledvic, sladkorno boleznijo, tiste, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko zvečajo raven kalija, in/ali bolnike s sočasnimi dogodki, je lahko hiperkaliemija usodna.

Pred odločitvijo o sočasnem zdravljenju z zdravili, ki učinkujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je treba oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.
Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, okvara ledvic, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, in/ali z dodatki kalija. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim.
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje delovanja ledvic, nenadno poslabšanje bolezni ledvic (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Hipokaliemija
Največje tveganje, ki nastane pri zdravljenju s tiazidnimi in sorodnimi diuretiki, je čezmerna izguba kalija s hipokaliemijo. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) je treba preprečiti pri določenih visoko rizičnih skupinah, in sicer pri starejših, pri bolnikih, ki so podhranjeni in/ali sočasno jemljejo več zdravil, pri bolnikih s cirozo ter z edemom in ascitesom, pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo in srčnim popuščanjem. Pri teh bolnikih hipokaliemija poveča kardiotoksičnost preparatov digitalisa in tveganje za nastanek aritmij.
Bolniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je bolezen prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija (kot tudi bradikardija) je torej dejavnik tveganja za nastop hudih aritmij, še posebej potencialno usodnih motenj srčnega ritma tipa *torsades de pointes*.
Omenjenim bolnikom je treba vrednosti kalija v plazmi meriti pogosteje, prvo meritev pa opraviti v prvem tednu zdravljenja.
Če opazimo hipokaliemijo, jo je treba odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Količina magnezija v plazmi
Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Količina kalcija v plazmi
Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo blago in prehodno povečanje vrednosti kalcija v plazmi. Evidentna hiperkalciemija lahko nastane zaradi še neodkritega hiperparatiroidizma.
Zdravljenje je treba pred katerim koli pregledom delovanja obščitničnih žlez prekiniti.

Glukoza v krvi
Pomembno je, da bolnikom s sladkorno boleznijo merimo glukozo v krvi, zlasti pri hipokaliemiji.

Sečna kislina
Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Razlike med etničnimi skupinami
Kot je bilo opaženo pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze, kaže, da so telmisartan in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II manj učinkoviti pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase v primerjavi z drugimi rasami, morebiti zaradi večje prevalence stanj z nizko količino renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom zaprtega zakotja
Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom zaprtega zakotja lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitev jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma zaprtega zakotja so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Drugo
Enako kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

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

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Povezano s telmisartanom

Digoksin
Pri sočasnem dajanju telmisartana skupaj z digoksinom, so opazili povečanja mediane največje plazemske koncentracije digoksina (49 %) in najnižje koncentracije (20 %). Pri uvajanju, prilagajanju in ukinitvi telmisartana je treba spremljati koncentracijo digoksina, da se ohrani koncentracijo v terapevtskem območju.

Tako kot druga zdravila, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron, lahko telmisartan povzroči hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Tveganje je lahko povečano pri kombiniranem zdravljenju z drugimi zdravili, ki tudi lahko povzročijo hiperkaliemijo (nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim).

Pojav hiperkaliemije je odvisen od spremljajočih dejavnikov tveganja. Tveganje je povečano pri zgoraj navedenih oblikah kombiniranega zdravljenja. Tveganje je zlasti veliko pri kombinaciji z diuretiki, ki zadržujejo kalij, in pri kombinaciji z nadomestki soli, ki vsebujejo kalij. Na primer kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je manj tvegana, če se natančno upošteva previdnostne ukrepe za uporabo.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali dodatki kalija
Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko močno povečajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij
Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je uporaba kombinacije nujna, se priporoča skrbno spremljanje ravni litija v serumu.

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila
Nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina v protivnetnih odmerkih, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.
Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možno akutno odpovedjo ledvic, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani in na začetku sočasnega zdravljenja ter v rednih razmikih med njim je treba presoditi o spremljanju delovanja ledvic.

V eni študiji sta se pri sočasni uporabi telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki Henlejeve zanke)
Predhodno zdravljenje z visokimi odmerki diuretikov, kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik), ima lahko za posledico zmanjšanje volumna in tveganje za hipotenzijo ob uvedbi zdravljenja s telmisartanom.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati

Drugi antihipertenzivi
Pri sočasni uporabi drugih antihipertenzivov se lahko poveča antihipertenzivni učinek telmisartana.

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

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin. Poleg tega lahko ortostatsko hipotenzijo poslabšajo alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi.

Kortikosteroidi (sistemski)
Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka.

Povezano z indapamidom

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Litij
Sočasno jemanje litija lahko povzroči povečanje koncentracije litija v plazmi z znaki prevelikega odmerjanja, kot jih ugotavljamo pri prehrani brez natrija (zmanjšanje izločanja litija v urinu). Če je uporaba diuretikov nujna, je treba skrbno spremljati vrednosti litija v plazmi in prilagajati odmerek.

Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

Primeri zdravil, ki povzročajo *torsades de pointes*:
- antiaritmiki skupine IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmiki skupine III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij),
- nekateri antipsihotiki:
  - fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
  - benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
  - butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol),
- drugi antipsihotiki (npr. pimozid),
- druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).

Povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij, zlasti *torsades de pointes* (hipokaliemija je dejavnik tveganja).
Preden uvedemo to kombinacijo telmisartana in indapamida, je treba spremljati bolnika zaradi možnosti pojava hipokaliemije in jo po potrebi odpraviti. Potrebno je klinično spremljanje, spremljanje vrednosti elektrolitov v plazmi in EKG-ja.
Uporabiti je treba zdravila, ki ob prisotnosti hipokaliemije ne povzročajo *torsades de pointes*.

Nesteroidna protivnetna zdravila (sistemska), vključno s selektivnimi zaviralci COX-2 in z acetilsalicilno kislino v velikih odmerkih (≥ 3 g/dan)
Možno zmanjšanje antihipertenzivnega učinka indapamida. Tveganje za pojav akutne ledvične odpoved pri dehidriranih bolnikih (zmanjšana glomerulna filtracija). Bolnik naj zaužije dovolj tekočine; na začetku zdravljenja je treba spremljati ledvično delovanje.

Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE)
Ko začnemo zdravljenje z zaviralcem ACE, se pri bolnikih s predhodno čezmerno izgubo natrija (zlasti pri bolnikih z zožitvijo ledvične arterije) lahko pojavita nenadna hipotenzija in/ali akutna ledvična odpoved.
Pri bolnikih s hipertenzijo, pri katerih je predhodno zdravljenje z diuretikom povzročilo čezmerno izgubo natrija, je treba:
- prekiniti zdravljenje z diuretikom 3 dni pred začetkom zdravljenja z zaviralcem ACE in po potrebi ponovno uvesti diuretik, ki ne zadržuje kalija;
- ali dati zaviralec ACE v majhnih začetnih odmerkih in jih le postopoma povečevati.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je možno začeti z zelo majhnim odmerkom zaviralca ACE, najbolje po zmanjšanju odmerka sočasno danega diuretika, ki ne zadržuje kalija.
V prvih tednih zdravljenja z zaviralcem ACE je treba v vseh primerih spremljati ledvično delovanje (vrednosti kreatinina v plazmi).

Druge učinkovine, ki povzročajo hipokaliemijo: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakozaktid, stimulantna odvajala
Poveča se tveganje za nastanek hipokaliemije (aditivni učinek).
Vrednosti kalija v plazmi je treba spremljati in jih po potrebi urediti. Posebej je treba biti pozoren pri bolnikih, ki sočasno jemljejo digitalis. Ti bolniki naj jemljejo nestimulantna odvajala.

Baklofen
Opazili so povečan antihipertenzivni učinek.
Bolnik naj zaužije dovolj tekočine; na začetku zdravljenja je treba spremljati ledvično delovanje.

Preparati digitalisa

Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljati je treba vrednosti kalija in magnezija v plazmi, opraviti EKG ter po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost

Alopurinol
Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati

Diuretiki, ki zadržujejo kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)
Čeprav so te kombinacije koristne za nekatere bolnike, lahko vseeno prihaja do hipokaliemije ali hiperkaliemije (zlasti pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo). Spremljati je treba vrednosti kalija v plazmi, opraviti EKG in po potrebi prilagoditi zdravljenje.

Metformin
Povečano tveganje za laktacidozo zaradi metformina, ki jo povzroči morebitna funkcionalna ledvična odpoved, povezana z diuretiki, zlasti diuretiki zanke. Moškim z vrednostmi kreatinina v plazmi, večjimi od 15 mg/l (135 µmol/l), in ženskam z več kot 12 mg/l (110 µmol/l) metformina ne smemo predpisovati.

Jodirana kontrastna sredstva
Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov obstaja povečano tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi, zlasti ob dajanju velikih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev.
Pred dajanjem jodiranega kontrastnega sredstva je treba bolnika rehidrirati.

Imipraminu podobni antidepresivi, nevroleptiki
Antihipertenzivni učinek in povečano tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (aditivni učinek).

Kalcij (soli)
Tveganje za pojav hiperkalciemije zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.

Ciklosporin, takrolimus
Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina v plazmi brez spremembe vrednosti ciklosporina v krvi, tudi če ni čezmerne izgube vode ali natrija.

Kortikosteroidi, tetrakosaktid (sistemski)
Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zadrževanje natrija in vode zaradi kortikosteroidov).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov receptorjev angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi telmisartana pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti.

Čeprav ni na voljo podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov receptorjev angiotenzina II iz kontroliranih epidemioloških študij, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti receptorjev angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom receptorjev angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšanje delovanja ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje), pri novorojenčku pa toksične učinke (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3).
V primeru izpostavljenosti antagonistom receptorjev angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje je priporočen ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

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

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša materin plazemski volumen, kakor tudi pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroči fetoplacentalno ishemijo in zaostajanje v rasti.
Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).
Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi indapamida bolje izogibati.

Dojenje
Zdravljenje z zdravilom Tolupind med dojenjem ni priporočljivo.

Ni podatkov o uporabi telmisartana med dojenjem, zato uporaba telmisartana med dojenjem ni priporočena. Boljša izbira so alternativna zdravila z bolje uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem, še zlasti pri dojenju novorojenčka ali nedonošenčka.

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost za sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.
Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki so bili v času dojenja povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Plodnost
V predkliničnih študijah niso opazili učinkov telmisartana na plodnost samic in samcev.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost pri ljudeh ni pričakovati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kombinacija telmisartan/indapamid lahko pri posameznih bolnikih povzroči različne reakcije na znižanje krvnega tlaka, še posebej na začetku zdravljenja. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko pojavi omotičnost ali občutek utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Povezani s telmisartanom
Resni neželeni učinki so anafilaktična reakcija in angioedem, ki sta redka (≥ 1/10 000 do < 1/1000), in akutna ledvična odpoved.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostnost neželenih učinkov podobna pri telmisartanu in placebu (41,4 % v primerjavi s 43,9 %). Pogostnost neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Varnostni profil telmisartana je bil pri bolnikih, ki so zdravilo jemali za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni, enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Spodaj navedeni neželeni učinki zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, in iz poročil po začetku trženja. V seznamu so zajeti tudi resni neželeni učinki in neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, iz treh dolgotrajnih kliničnih študij, ki so vključevale skupno 21 642 bolnikov, ki so jemali telmisartan do šest let za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni.

Povezani z indapamidom
Najpogostejši neželeni učinki so hipokaliemija, preobčutljivostne reakcije, predvsem dermatološke, pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim in astmatičnim reakcijam, in makulopapulozni izpuščaji.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih:
- zelo pogosti (≥ 1/10)
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)
- redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
- zelo redki (< 1/10 000)
- neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem po MedDRA	**Neželeni učinki**	**Pogostnost**	
		telmisartan	**indapamid**
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil, vključno s cistitisom	občasni	–
	okužba zgornjih dihal, tudi faringitis in sinuzitis	občasni	–
	sepsa, tudi z usodnim izidom[1]	redki	–
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	občasni	–
	eozinofilija	redki	–
	trombocitopenija	redki	zelo redki
	agranulocitoza	–	zelo redki
	aplastična anemija	–	zelo redki
	hemolitična anemija	–	zelo redki
	levkopenija	–	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	anafilaktična reakcija	redki	–
	preobčutljivost	redki	–
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija	občasni	–
	hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)	redki	–

	hiperkalciemija	–	zelo redki
	hipokaliemija	–	pogosti
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	–	občasni
	hipokloremija	–	redki
	hipomagneziemija	–	redki
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	–
	depresija	občasni	–
	anksioznost	redki	–
Bolezni živčevja	somnolenca	redki	–
	utrujenost	–	redki
	glavobol	–	redki
	parestezija	–	redki
	sinkopa	občasni	neznana pogostnost
Očesne bolezni	motnje vida	redki	–
	miopija	–	neznana pogostnost
	zamegljen vid	–	neznana pogostnost
	odstop žilnice	–	neznana pogostnost
	akutni glavkom zaprtega zakotja	–	neznana pogostnost
	okvara vida	–	neznana pogostnost
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vrtoglavica	občasni	redki
Srčne bolezni	bradikardija	občasni	–
	tahikardija	redki	–
	aritmija	–	zelo redki
	torsade de pointes (lahko smrtne) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	–	neznana pogostnost
Žilne bolezni	hipotenzija[2]	občasni	zelo redki
	ortostatska hipotenzija	občasni	–
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja	občasni	–
	kašelj	občasni	–
	intersticijska pljučna bolezen[4]	zelo redki	–
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	občasni	–
	driska	občasni	–
	dispepsija	občasni	–
	napenjanje	občasni	–
	bruhanje	občasni	občasni
	želodčne težave	redki	–
	disgevzija	redki	–
	suha usta	redki	redki
	navzea	–	redki

	zaprtje	–	redki
	pankreatitis	–	zelo redki
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	nenormalno delovanje jeter / bolezen jeter[3]	redki	zelo redki
	možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru okvarjenega jetrnega delovanja (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	–	neznana pogostnost
	hepatitis	–	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	makulopapulozni izpuščaji	–	pogosti
	preobčutljivostne reakcije	–	pogosti
	pruritus	občasni	–
	hiperhidroza	občasni	–
	izpuščaj	občasni	–
	purpura	–	občasni
	ekcem	redki	–
	eritem	redki	–
	izpuščaj zaradi zdravil	redki	–
	toksični kožni izpuščaj	redki	–
	angioedem (tudi s smrtnim izidom pri telmisartanu)	redki	zelo redki
	urtikarija	redki	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza	–	zelo redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	–	zelo redki
	fotosenzitivne reakcije (glejte poglavje 4.4)	–	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečina v hrbtu (npr. išias)	občasni	–
	mišični spazmi	občasni	neznana pogostnost
	mialgija	občasni	neznana pogostnost
	artralgija	redki	–
	bolečine v okončini	redki	–
	bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)	redki	–
	mišična šibkost	–	neznana pogostnost
	rabdomioliza	–	neznana pogostnost
	možnost poslabšanja obstoječega akutnega diseminiranega eritematoznega lupusa	–	neznana pogostnost
Bolezni sečil	okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic	občasni	–
	odpoved ledvic	–	zelo redki
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	–	občasni
Splošne težave in spremembe na	bolečina v prsih	občasni	–
	astenija (oslabelost)	občasni	–

mestu aplikacije	gripi podobna bolezen	redki	–
Preiskave	zvišana raven kreatinina v krvi	občasni	–
	znižana raven hemoglobina	redki	–
	zvišana raven sečne kisline v krvi	redki	neznana pogostnost
	zvišana raven jetrnih encimov	redki	neznana pogostnost
	zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi	redki	–
	podaljšanje QT pri elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	–	neznana pogostnost
	zvišana raven glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4)	–	neznana pogostnost

[1, 2, 3, 4]: za podrobnejši opis glejte podpoglavje "Opis izbranih neželenih učinkov"

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.
- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

Sepsa
V preskušanju PRoFESS so opazili povečano pogostnost sepse pri telmisartanu v primerjavi s placebom. Dogodek je lahko naključna ugotovitev ali pa je povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Hipotenzija
Ta neželeni učinek je bil poročan kot pogost pri bolnikih z nadzorovanim krvnim tlakom, ki so jemali telmisartan za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni dodatno ob standardnem zdravljenju.

Nenormalno delovanje jeter/bolezen jeter
O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih. Japonski bolniki, ki se zdravijo s telmisartanom, imajo večjo verjetnost za te neželene učinke.

Intersticijska pljučna bolezen
V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni bila dokazana.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo malo podatkov.

Simptomi

Povezani s telmisartanom
Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta bila hipotenzija in tahikardija; poročali so tudi o bradikardiji, omotici, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni odpovedi ledvic.

Povezani z indapamidom
Indapamid ni toksičen pri odmerkih do 40 mg, kar je 27-kratni terapevtski odmerek.
Znaki akutne zastrupitve so predvsem motnje ravnovesja vode in elektrolitov (hiponatriemija, hipokaliemija), ki se lahko kažejo kot slabost, bruhanje, hipotenzija, krči, vrtoglavica, dremavost, zmedenost, poliurija ali oligurija, lahko tudi vse do anurije (zaradi hipovolemije).

Zdravljenje

Povezano s telmisartanom
Telmisartan se s hemodializo ne odstrani. Bolnika moramo natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepe zdravljenja določimo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja, in resnost simptomov. Predlagana ukrepa sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka je lahko koristna uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba meriti serumske elektrolite in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti z nadomeščanjem soli in volumna.

Povezano z indapamidom
Začetni ukrep naj bo hitra eliminacija zaužite učinkovine z izpiranjem želodca in/ali vnosom aktivnega oglja. Temu naj sledi vzpostavitev ravnovesja vode in elektrolitov v specializirani ustanovi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, blokatorji receptorjev za angiotenzin II (ARBs) in diuretiki, oznaka ATC: C09DA07.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno aktiven in specifičen antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT_1). Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezavnega mesta na podtipu receptorja AT_1, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Telmisartan nima na receptorju AT_1 nikakršnega delnega

agonističnega učinka. Telmisartan se selektivno veže na receptor AT_1 . Vezava je dolgotrajna. Telmisartan ne kaže afinitete za druge receptorje, niti za AT_2 niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Telmisartan ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki razgrajuje tudi bradikinin, zato ni pričakovati, da bi okrepil z bradikininom povezane neželene učinke.

Pri človeku 80 mg odmerek telmisartana skoraj povsem zavre povečanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur in je merljiv še do 48 ur.

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolnim obročem in je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Deluje tako, da zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Indapamid poveča izločanje natrija in kloridov z urinom, v manjši meri pa tudi izločanje kalija in magnezija. Tako poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Povezano s telmisartanom in z indapamidom

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost kombinacije telmisartana in indapamida so ocenili pri bolnikih z esencialno hipertenzijo. Rezultati so pokazali, da je sočasna uporaba telmisartana in indapamida bistveno učinkovitejša pri znižanju krvnega tlaka kot monoterapija s telmisartanom ali z indapamidom. Na splošno so ugotovitve kliničnih preskušanj pokazale, da kombinirano zdravljenje s telmisartanom in indapamidom ni povečalo tveganja za neželene učinke v primerjavi z monoterapijo ali z drugimi razredi antihipertenzivov.

Povezano s telmisartanom

Klinična učinkovitost in varnost

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po odmerku zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. To potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih študijah po odmerku 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Razviden je trend povezanosti med odmerkom in časom, potrebnim za povrnitev sistoličnega tlaka na začetno vrednost. V tem oziru podatki za diastolični krvni tlak niso konsistentni.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (dokazano v kliničnih preskušanjih primerjave telmisartana z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

V kliničnih preskušanjih, kjer so neposredno primerjali zdravljenje z obema vrstama antihipertenzivov, je bila pogostnost suhega kašlja med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom,

pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)
Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).
Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.
Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.
Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.
Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo. Tudi resni neželeni učinki interesa (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejemala aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejemala placebo.

Povezano z indapamidom

Raziskave faze II in III z monoterapijo so pokazale, da ima indapamid antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Učinek je bil prisoten pri odmerkih z blagim diuretičnim delovanjem.
Antihipertenzivni učinek indapamida je povezan z izboljšanjem podajnosti arterij ter zmanjšanjem arteriolarnega in skupnega perifernega upora.
Indapamid zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.
Pri tiazidnih in sorodnih diuretikih terapevtski učinek po določenem odmerku doseže plato, medtem ko se neželeni učinki še naprej povečujejo. Če je zdravljenje neučinkovito, se odmerek ne sme povečevati.

Raziskave kratkotrajnega, srednje dolgega in dolgotrajnega zdravljenja pri hipertenzivnih bolnikih so pokazale, da indapamid:
- ne vpliva na presnovo lipidov – trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL;
- ne vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, tudi pri sladkornih bolnikih s hipertenzijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %. Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, variira zmanjšanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) za približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po jemanju so plazemske koncentracije pri jemanju telmisartana na tešče in s hrano podobne.

Sproščena frakcija indapamida se hitro in v celoti absorbira skozi prebavni trakt. Zaužitje hrane nekoliko poveča hitrost absorpcije, na količino absorbiranega zdravila pa ne vpliva. Čas največje serumske koncentracije po enkratnem odmerku nastopi približno 12 ur po zaužitju zdravila. Večkratno

jemanje zmanjša nihanje koncentracij v serumu med dvema odmerkoma. Obstajajo individualne razlike med bolniki.

Linearnost/nelinearnost
Majhno zmanjšanje površine pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti telmisartana. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in, v manjši meri, AUC se pri odmerkih nad 40 mg povečujeta nesorazmerno.

Porazdelitev
Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in alfa-1 kisli glikoprotein. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Indapamid je v 79 % vezan na plazemske beljakovine. Razpolovna doba izločanja iz plazme je med 14 in 24 ur (v povprečju 18 ur). Stanje dinamičnega ravnovesja dosežemo po 7 dneh. Po dolgotrajnejšem jemanju ne pride do kopičenja indapamida.

Biotransformacija
Telmisartan se presnavlja s konjugacijo v glukuronid matične spojine. Konjugat ni farmakološko aktiven.

Indapamid se odstranjuje iz telesa predvsem z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Izločanje
Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoeksponentne razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Povečanje največje plazemske koncentracije (C_{max}) in, v manjši meri, površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) ni sorazmerno z odmerkom. Pri jemanju terapevtskih odmerkov ni dokazov o klinično pomembnem kopičenju telmisartana. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ni pomembneje vplivalo na učinkovitost.

Po peroralnem (in intravenskem) dajanju se telmisartan skoraj izključno izloča z blatom, večinoma v nespremenjeni obliki. S sečem se skupno izloči < 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija
Farmakokinetika dveh odmerkov telmisartana je bila ocenjena kot sekundarni cilj pri hipertenzivnih bolnikih (n = 57), starih 6 do < 18 let, po jemanju telmisartana 1 mg/kg ali 2 mg/kg v obdobju zdravljenja štiri tedne. Farmakokinetični cilji so vključevali določitev dinamičnega ravnovesja telmisartana pri otrocih in mladostnikih in proučevanje s starostjo povezanih razlik. Čeprav je bila študija premajhna za značilno oceno farmakokinetike pri otrocih, mlajših od 12 let, so rezultati na splošno konsistentni z ugotovitvami pri odraslih in potrjujejo nelinearnost telmisartana, še posebej za C_{max}.

Spol
Plazemske koncentracije telmisartana se med spoloma razlikujejo, C_{max} in AUC sta pri ženskah približno trikrat oziroma dvakrat večja kot pri moških.

Starejši
Farmakokinetika telmisartana se pri starostnikih in mlajših od 65 let ne razlikuje.

Okvara ledvic
Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo okvaro ledvic so opazili podvojitev plazemske koncentracije. Vendar pa so opazili nižje plazemske koncentracije pri bolnikih z insuficienco ledvic na dializi. Telmisartan se pri bolnikih z insuficienco ledvic obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z okvaro ledvic ne spremeni.

Pri bolnikih z okvaro ledvične funkcije se farmakokinetični parametri indapamida ne spremenijo.

Okvara jeter
Farmakokinetične študije so pri bolnikih z okvaro jeter pokazale skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost telmisartana. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z okvaro jeter ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah o varnosti so se po odmerkih, kjer je bila izpostavljenost telmisartanu primerljiva s tisto v kliničnem terapevtskem razponu, zmanjšali parametri rdečih krvnih celic (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečana vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) ter povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so opazili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so opazili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, poznane iz predkliničnih študij tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem raztopine natrijevega klorida.
Pri obeh živalskih vrstah so opazili povečano aktivnost renina v plazmi in hipertrofijo/hiperplazijo ledvičnih jukstaglomerularnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zaviralcev angiotenzinske konvertaze in drugih antagonistov receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.
Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, vendar so toksični odmerki telmisartana vplivali na postnatalni razvoj zaroda, kot npr. zmanjšana telesna masa in zakasnjeno odpiranje oči.
V študijah *in vitro* ni dokazov o mutagenem in pomembnem klastogenem delovanju ter pri podganah in miših ni dokazov o karcinogenem delovanju.

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.
Največji peroralno dani odmerki indapamida različnim živalskim vrstam (40- do 8000-kratni terapevtski odmerek) so povzročili poslabšanje diuretičnih lastnosti zdravila. V študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, sta bila glavna simptoma zastrupitve, bradipneja in periferna vazodilatacija, povezana s farmakološkim delovanjem indapamida. Študije škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti.
Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri samcih niti pri samicah podgan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
meglumin
natrijev hidroksid
povidon K30
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
rumeni železov oksid (E172)

rdeči železov oksid (E172) (samo 40 mg/1,5 mg tablete s prirejenim sproščanjem)
natrijev stearilfumarat
magnezijev stearat
hipromeloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
karbomeri

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 in 100 tablet s prirejenim sproščanjem, v škatli.
Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al), koledarsko pakiranje: 14, 28, 56, 84 in 98 tablet s prirejenim sproščanjem, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

H/24/03153/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 11. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 1. 2025