

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tezeo HCT, 80 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol (E420).

Każda tabletka zawiera 348,3 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białawe do żółtawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczeniem „82” po jednej stronie, o wymiarach 16 mm długości i 8 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Tezeo HCT, 80 mg + 25 mg (zawierający 80 mg telmisartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazydu [HCTZ]) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Tezeo HCT, 80 mg + 12,5 mg (zawierający 80 mg telmisartanu oraz 12,5 mg HCTZ) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i HCTZ podawanych osobno.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu leczniczego, przed zastosowaniem złożonego produktu leczniczego w ustalonej dawce. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię skojarzoną.

- Tezeo HCT, 80 mg + 25 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Tezeo HCT 80 mg + 12,5 lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i HCTZ podawanych osobno. Tezeo HCT jest również dostępny w dawkach 40 mg + 12,5 mg i 80 mg + 12,5 mg.

Szczególne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, ale nie wskazuje ono na niekorzystny wpływ na nerki i dostosowanie dawki nie jest uważane za konieczne. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Ze względu na zawartość HCTZ złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3).

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Tezeo HCT należy podawać z zachowaniem ostrożności. Nie należy przekraczać dawki telmisartanu 40 mg raz na dobę. Złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Tiazydowe leki moczopędne należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności skutecznego złożonego produktu leczniczego telmisartanu i HCTZ o ustalonej dawce u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tezeo HCT u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki Tezeo HCT należy przyjmować doustnie raz na dobę, połykając w całości i popijając płynem. Produkt leczniczy Tezeo HCT można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (gdyż HCTZ jest pochodną sulfonamidu);
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6);
- Zastój żółci oraz niedrożność dróg żółciowych;
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby;
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min), bezmocz
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego telmisartanu i HCTZ z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II w okresie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia blokerami receptora angiotensyny II nie jest uważana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności zastąpić innym leczeniem (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno stosować telmisartanu i HCTZ u pacjentów z zastojem żółci, z zaburzeniami powodującymi niedrożność dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), dlatego że telmisartan wydalaný jest głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania telmisartanu i HCTZ pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczące zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu i HCTZ u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Nie można stosować telmisartanu i HCTZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania telmisartanu i HCTZ u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu telmisartanu i HCTZ u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, dlatego też zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawaniem diuretyku tiazydowego.

Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te, w szczególności zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) zmniejszenie stężenia sodu, powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Tezeo HCT.

W przypadku stosowania HCTZ obserwowano izolowane przypadki hiponatremii z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system*, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), blokerów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub

w przebiegu chorób nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie produktów leczniczych wpływających na ten układ było związane z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, oligurii lub rzadko ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie przeciwnadciśnieniowe produktami leczniczymi działającymi hamująco na układ renina-angiotensyna. Dlatego też nie zaleca się stosowania w tych przypadkach telmisartanu i HCTZ.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub z przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy, zaś u pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie stężenia glukozy we krwi; jeśli to wskazane konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydowym lekiem moczopędnym.

Leczenie diuretykami tiazydowymi powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w tym produkcie leczniczym nie odnotowano żadnego wpływu lub wpływ ten był niewielki na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd wystąpienie objawów związanych z hiperurykemią lub dną moczanową może zostać przyspieszone.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Diuretyki tiazydowe, w tym HCTZ, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe lub skurcze, męczliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia oraz zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy lub u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

- Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika tego produktu leczniczego, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia. Czynniki ryzyka związane z wystąpieniem hiperkaliemii obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę, chociaż nie odnotowano klinicznie istotnych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem telmisartanu i HCTZ. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas należy stosować z dużą ostrożnością podczas terapii telmisartanem i HCTZ (patrz punkt 4.5).

- Alkalozą hipochloremiczną

Niedobór chlorków na ogół jest łagodny i zwykle nie wymaga leczenia.

- **Hiperkalcemia**

Diuretyki tiazydowe mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Diuretyki tiazydowe powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

- **Hipomagnezemia**

Wykazano, że diuretyki tiazydowe zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemu (patrz punkt 4.5).

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych blokerów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej w porównaniu do osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Choroba niedokrwienna serca Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na HCTZ mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Zgłaszano przypadki zaostrzenia lub aktywacji tocznia rumieniowego układowego w wyniku stosowania diuretyków tiazydowych, w tym HCTZ.

Opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło po zastosowaniu diuretyków tiazydowych (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia, zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania diuretyku tiazydowego uznaje się za konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UV.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna z zamkniętym kątem przesączania

HCTZ będący sulfonamidem może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym zaprzestaniu stosowania HCTZ. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych (patrz punkt 4.8) stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. *non-melanoma skin cancer*) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. *basal cell carcinoma*) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na HCTZ. W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie

możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu HCTZ notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. *acute respiratory distress syndrome*). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu HCTZ. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Tezeo HCT i zastosować odpowiednie leczenie. HCTZ nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu HCTZ wystąpił ARDS.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych blokerami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia blokerami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Substancje pomocnicze

Sorbitol

- Ten produkt leczniczy zawiera 348,3 mg sorbitolu w każdej tabletkce.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym podawanym doustnie może wpływać na biodostępność innych, stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, podawanych doustnie.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego podawania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano takie przypadki przy podawaniu z blokerami receptora angiotensyny II (w tym przy stosowaniu telmisartanu i HCTZ). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i telmisartanu i HCTZ (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki nasilające wydalanie potasu, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie ze złożonym produktem leczniczym zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić wpływ HCTZ na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jodowe środki kontrastowe

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem diuretyków istnieje zwiększone ryzyko ostrej czynnościowej niewydolności nerek, zwłaszcza w trakcie stosowania dużych dawek jodowych środków kontrastowych. Wymagane jest nawodnienie przed podaniem środka jodowego.

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie ze złożonym produktem leczniczym zawierającym HCTZ i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania telmisartanu i HCTZ jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) oraz z produktami leczniczymi mogącymi wywołać zaburzenia typu „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki: (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna iv., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina iv.).

Glikozydy naparstnicy

Wywołana diuretykami tiazydowymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Gdy telmisartan podawano jednocześnie z digoksyną zaobserwowano wzrost maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (średnio o 49%) i stężenia minimalnego (średnio o 20%). Podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawki i zaprzestawania leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny aby utrzymywać je w zakresie stężeń terapeutycznych.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych środków przeciwnadciśnieniowych.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Metformina

Metformina powinna być ostrożnie stosowana: istnieje ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej z powodu potencjalnej niewydolności nerek wywołanej przez HCTZ.

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie HCTZ jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawce o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i blokerów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksigenazę może powodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem przemijającym. Dlatego też, takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej, a następnie okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez HCTZ.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (np. probenecyd, sulfapyrazon i allopuryinol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ HCTZ może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfapyrazonu. Jednoczesne podawanie diuretyku tiazydowego może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą zwiększać działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie współczynnika opróżniania żołądka.

Amantadyna

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać ryzyko występowania reakcji niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Diuretyki tiazydowe mogą zmniejszać wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilać ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na swoje farmakologiczne właściwości, produkty lecznicze takie jak: baklofen, amifostyna mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu.

Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania blokerów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie blokerów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania telmisartanu i HCTZ u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem blokerów receptora angiotensyny II, z tą grupą produktów leczniczych mogą wiązać się podobne zagrożenia. Jeśli kontynuacja leczenia za pomocą blokera receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie blokerami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności zastąpić innym leczeniem.

Narażenie na działanie leków z grupy blokerów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie leków z grupy blokerów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy blokerów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem HCTZ podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. HCTZ przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania HCTZ stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać u płodu i noworodka zaburzenia, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia. HCTZ nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

HCTZ nie należy stosować w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadko występujących sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu z HCTZ w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania telmisartanu i HCTZ w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, zwłaszcza noworodków i dzieci przedwcześnie urodzonych, zaleca się stosowanie alternatywnego leczenia innymi lekami o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią.

HCTZ przenika w niewielkiej ilości do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki diuretyków tiazydowych, wywołując silną diurezę, mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania telmisartanu i HCT podczas karmienia piersią. Jednak w przypadku gdy telmisartanu i HCT jest stosowany podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności u ludzi przyjmujących złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce lub badań poszczególnych jego składników.

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu i HCTZ na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tezeo HCT może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego mogą czasami wystąpić w trakcie stosowania leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak telmisartan i HCTZ.

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadko występujących przypadkach ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

Całkowita częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych w trakcie stosowania telmisartanu z HCTZ 80 mg + 25 mg była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania telmisartanu z HCTZ 80 mg + 12,5 mg. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące istotnie statystycznie częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku stosowania skojarzenia telmisartanu i HCTZ niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Podczas stosowania telmisartanu i HCTZ mogą wystąpić działania niepożądane, znane z wcześniejszego doświadczenia leczenia pojedynczymi substancjami stanowiącymi składniki tego leku, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leku łączonego. Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Tezeo HCT, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych referencyjnego produktu leczniczego zawierającego telmisartan i HCTZ.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, z zastosowaniem następującego podziału: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (MedDRA) zgłaszanych w badaniach kontrolowanych placebo i z okresu po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Referencyjny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce telmisartanu i HCTZ	Telmisartan ^a	HCTZ
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, w tym zakończona zgonem		rzadko ²	
	Zapalenie oskrzeli	rzadko		
	Zapalenie gardła	rzadko		
	Zapalenie zatok	rzadko		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Referencyjny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce telmisartanu i HCTZ	Telmisartan ^a	HCTZ
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		niezbyt często	
	Zakażenie dróg moczowych		niezbyt często	
	Zapalenie pęcherza moczowego		niezbyt często	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy)			częstość nieznana ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		niezbyt często	
	Eozynofilia		rzadko	
	Małopłytkowość		rzadko	rzadko
	Skaza krwotoczna małopłytkowa			rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna			częstość nieznana
	Niedokrwistość hemolityczna			bardzo rzadko
	Niewydolność szpiku kostnego			bardzo rzadko
	Leukopenia			bardzo rzadko
	Agranulocytoza			bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna		rzadko	
	Nadwrażliwość		rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	niezbyt często		bardzo często
	Hiperurikemia	rzadko		często
	Hiponatremia	rzadko	rzadko	często
	Hiperkaliemia		niezbyt często	
	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)		rzadko	
	Hipomagnezemia			często
	Hiperkalcemia			rzadko
	Alkalozia hipochloremiczna			bardzo rzadko
	Zmniejszony apetyt			często
	Hiperlipidemia			bardzo często
	Hiperglikemia			rzadko
	Niewłaściwa kontrola cukrzycy			rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Referencyjny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce telmisartanu i HCTZ	Telmisartan ^a	HCTZ
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	niezbyt często	rzadko	
	Depresja	rzadko	niezbyt często	rzadko
	Bezsenna	rzadko	niezbyt często	
	Zaburzenia snu	rzadko		rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	często	niezbyt często	rzadko
	Omdlenia	niezbyt często	niezbyt często	
	Parestezje	niezbyt często		rzadko
	Bezsenna		rzadko	
	Ból głowy			rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	rzadko	rzadko	rzadko
	Niewyraźne widzenie	rzadko		
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			częstość nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką			częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy Pochodzenia obwodowego	niezbyt często	niezbyt często	
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	niezbyt często	rzadko	
	Arytmie	niezbyt często		rzadko
	Bradykardia		niezbyt często	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	niezbyt często	
	Niedociśnienie ortostatyczne	niezbyt często	niezbyt często	często
	Martwice zapalenie naczyń			bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	niezbyt często	niezbyt często	
	Zespół zaburzeń oddechowych	rzadko		bardzo rzadko
	Zapalenie płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Obrzęk płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Kaszel		niezbyt często	
	Śródmiąższowa choroba płuc		bardzo rzadko ^{1,2}	
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)			bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Referencyjny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce telmisartanu i HCTZ	Telmisartan ^a	HCTZ
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	niezbyt często	niezbyt często	często
	Suchość błon śluzowych w jamie ustnej	niezbyt często	rzadko	
	Wzdęcia	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból brzucha	rzadko	niezbyt często	
	Zaparcia	rzadko		rzadko
	Dyspepsja	rzadko	niezbyt często	
	Wymioty	rzadko	niezbyt często	często
	Zapalenie żołądka	rzadko		
	Dyskomfort w jamie brzusznej		rzadko	rzadko
	Nudności			często
	Zapalenie trzustki			bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby	rzadko ²	rzadko ²	
	Żółtaczka			rzadko
	Zastój żółci			rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem)	rzadko	rzadko	
	Rumień	rzadko	rzadko	
	Świąd	rzadko	niezbyt często	
	Wysypka	rzadko	niezbyt często	często
	Nadmierne pocenie się	rzadko	niezbyt często	
	Pokrzywka	rzadko	rzadko	często
	Wyprysk		rzadko	
	Wysypka polekowa		rzadko	
	Toksyczna wysypka skórna		rzadko	
	Zespół toczniopodobny			bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło			rzadko
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka			bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy			częstość nieznana

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Referencyjny złożony produkt leczniczy o ustalonej dawce telmisartanu i HCTZ	Telmisartan ^a	HCTZ
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	niezbyt często	niezbyt często	
	Skurcze mięśni (skurcze kończyn dolnych)	niezbyt często	niezbyt często	częstość nieznana
	Ból mięśni	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból stawów	rzadko	rzadko	
	Ból w kończynach (ból nóg)	rzadko	rzadko	
	Ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)		rzadko	
	Toczeń rumieniowaty układowy	rzadko ¹		bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek		niezbyt często	częstość nieznana
	Ostra niewydolność nerek		niezbyt często	niezbyt często
	Cukromocz			rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	niezbyt często		często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często	
	Objawy grypopodobne	rzadko	rzadko	
	Ból	rzadko		
	Astenia (osłabienie)		niezbyt często	częstość nieznana
	Gorączka			częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	niezbyt często	rzadko	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	rzadko	niezbyt często	
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	rzadko	rzadko	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	rzadko	rzadko	
	Zwiększenie stężenia hemoglobiny		rzadko	

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

² Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunktach poniżej.

^a Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania samego placebo (43,9%). W powyższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich

badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby i zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. W populacji japońskiej istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Posocznica

W badaniu PROFESS obserwowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w grupie leczonej telmisartanem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zjawisko to może być przypadkowe, ale może być też związane z obecnie nieznanym mechanizmem (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

Po zastosowaniu blokerów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone. Nie ustalono stopnia, w jakim można usunąć HCTZ za pomocą hemodializy.

Objawy

Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie HCTZ może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) nasilenie arytmii związanej z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwaritmicznych produktów leczniczych.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany poprzez hemofiltrację i nie podlega dializie. Pacjent powinien być ściśle monitorowany i należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie uzależnione

jest od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej, na plecach, szybko podać sole i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Blokery receptora angiotensyny II (ARB) i diuretyki
Kod ATC: C09DA07

Tezeo HCT jest produktem złożonym zawierającym bloker receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, HCTZ. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Tezeo HCT stosowany raz na dobę powoduje skuteczne i jednostajne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w całym zakresie dawek terapeutycznych.

Mechanizm działania

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym blokerem receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT₁). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznany jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu.

Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych u człowieka. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia reakcji niepożądanych uwarunkowanych działaniem bradykininy.

U zdrowych ochotników telmisartan w dawce 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany działaniem angiotensyny II. Działanie hamujące utrzymuje się w ciągu 24 godzin i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

HCTZ jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego diuretyków tiazydowych nie został jeszcze w pełni poznany. Diuretyki tiazydowe wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne HCTZ powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie z telmisartanem poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, powoduje zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania HCTZ, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, zaś działanie to utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia długoterminowego. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia krwi dowiodły, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się

na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako stosunek wartości minimalnego do maksymalnego [ang. *through to peak ratio*] wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, HCTZ i lizynoprylem).

W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (n=687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) u pacjentów nieodpowiadających na dawkę produktu złożonego 80 mg + 12,5 mg, wykazano większy o 2,7/1,6 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) efekt obniżający ciśnienie tętnicze krwi dawki 80 mg + 25 mg w porównaniu do pacjentów, u których leczenie kontynuowano za pomocą dawki 80 mg + 12,5 mg. W obserwacji będącej kontynuacją poprzedniego badania (ang. *follow-up trial*) z użyciem dawki 80 mg + 25 mg, ciśnienie krwi ulegało dalszemu obniżeniu (prowadząc do całkowitego obniżenia o 11,5/9,9 mmHg; odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe).

W łącznej analizie dwóch podobnych 8-tygodniowych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą kontrolowanych placebo w porównaniu do produktu złożonego zawierającego walsartan i HCTZ w dawce 160 mg + 25 mg (n=2121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większy o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) efekt obniżający ciśnienie krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i HCTZ w dawce 80 mg + 25 mg.

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez tzw. zjawiska odbicia (ang. *„rebound hypertension”*).

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była istotnie mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub

hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Wskaźnik śmiertelności całkowitej wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zakresie drugorzędowego złożonego punktu końcowego, obejmującego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy referencyjnego badania HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu względem placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych (jak w badaniu ONTARGET) kryteriów włączenia do grupy otrzymującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawanych jako uzupełnienie standardowej terapii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego obejmującego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano natomiast korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)].

Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Jednoczesne stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny była większa. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano istotnie częściej występowały: hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej grupie pacjentów.

W badaniu PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przeżyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy u przyjmujących telmisartan (0,70%) w porównaniu do otrzymujących placebo (0,49%) [ryzyko względne RR wyniosło 1,43 (95% przedział ufności 1,00–2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo (0,16%) [ryzyko względne RR wyniosło 2,07 (95% przedział ufności 1,14–3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z blokerami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w części "Zapobieganie chorobom układu krążenia". Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz blokerów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem HCTZ wykazały, że redukuje on ryzyko chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wpływ złożonego produktu leczniczego zawierającego telmisartan i HCTZ na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie został jeszcze poznany.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50\,000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego telmisartan i HCTZ we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w nadciśnieniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podawanie HCTZ i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z tych substancji.

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie telmisartanu osiągnęte jest po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, zaś pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki w dawce 40 mg i o około 19% po podaniu w dawce 160 mg. Po 3 godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się w sposób istotny w osoczu.

HCTZ: Po doustnym podaniu złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce, maksymalne stężenie HCTZ zostaje osiągnięte po około 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego HCTZ, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60%.

Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza (>99,5%), głównie z albuminami i z alfa-1-kwaśną glikoproteiną. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, co wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

HCTZ wiąże się z białkami osocza w 64%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany poprzez sprzęganie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki telmisartanu znakowanego węglem ^{14}C glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochromu P450.

HCTZ nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem ^{14}C większa część podanej dawki (> 97%) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu.

Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest > 1500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił > 20 godzin.

HCTZ jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z moczem. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji HCTZ wynosi 10 do 15 godzin.

Liniowość/nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu ($C_{\max}$ i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

HCTZ wykazuje farmakokinetykę liniową.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Osobyw podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych pacjentów.

Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na wartość ciśnienia krwi lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawki. Zauważono tendencję do większego stężenia HCTZ w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

. U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie obserwowano mniejsze stężenia w osoczu.

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek i nie można go usunąć za pomocą dializy. Okres półtrwania eliminacji pozostał niezmienny u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji HCTZ jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji HCTZ był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 34 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie całkowitej biodostępności do prawie 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań przedklinicznych dotyczących złożonego produktu leczniczego w dawce 80 mg + 25 mg.

W badaniach przedklinicznych dotyczących podawania telmisartanu w skojarzeniu z HCTZ u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem w dawkach powodujących ekspozycję porównywalną z klinicznymi dawkami terapeutycznymi, nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne dobrze znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz blokerów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwór chlorku sodu poprzez izolowanie zwierząt w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu. Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu leczniczego, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z HCTZ w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznaczne działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

W celu uzyskania informacji dotyczących toksycznego wpływu produktu złożonego zawierającego telmisartan i HCTZ na płód, patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol
Sodu wodorotlenek
Powidon 25
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC//Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21649

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.01.2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

07/2026