CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zanacodar Combi, 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:
Każda tabletka zawiera 99,67 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka. Średnica około 12 mm.
Okrągła, dwuwarstwowa tabletka barwy biało-żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Zanacodar Combi (zawierający 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający po zastosowaniu produktu, zawierającego telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotizaydu podawanych osobno.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Zanacodar Combi należy stosować u pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane przez stosowanie samego telmisartanu. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli lekarz uzna to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Produkt leczniczy Zanacodar Combi 80 mg/25 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu zawierającego telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotizaydu podawanych osobno.

- Produkt leczniczy Zanacodar Combi jest również dostępny w dawkach 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

Zaburzenia czynności nerek: Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, nie należy przekraczać dawki produktu leczniczego Zanacodar Combi 40 mg/12,5 mg, raz na dobę. Produkt leczniczy Zanacodar Combi nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydowe leki moczopędne należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku:
Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Zanacodar Combi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Zanacodar Combi tabletki należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego
Produkt leczniczy Zanacodar Combi należy przechowywać w szczelnym blistrze, ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletkę należy wyjąć z blistra tuż przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i zaburzenia odpływu żółci w drogach żółciowych.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne podawanie Zanacodar Combi z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min 1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża: Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby: Ponieważ telmisartan jest eliminowany głównie z żółcią, produktu leczniczego Zanacodar Combi nie należy stosować u pacjentów z zastojem żółci, zaburzeniami odpływu żółci lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu Zanacodar Combi u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyśpieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki: Produktu leczniczego Zanacodar Combi nie wolno stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Zanacodar Combi u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki. Istnieje niewielkie doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Zanacodar Combi u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, w związku z tym zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym tiazydowym lekiem moczopędnym.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej: Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Zanacodar Combi.

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), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin II Receptor Antagonists, AIIRAs) 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, antagonistów 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 antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron: U chorych, 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 leków wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm: Chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi, działającymi poprzez hamowanie układu renina-

angiotensyna. Tak więc, stosowanie produktu leczniczego Zanacodar Combi w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca: Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Wpływ na metabolizm i działanie endokrynne: Leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego, u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydowym lekiem moczopędnym.

Z leczeniem lekami moczopędnymi związane jest zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg, zawartej w produkcie leczniczym Zanacodar Combi, nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów leczonych tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej: Tak, jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących leki moczopędne, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w osoczu powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Objawami ostrzegawczymi zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe lub skurcze, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego, takie, jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia
Chociaż w przypadku stosowania tiazydowych leków moczopędnych może dojść do hipokaliemii, jednoczesna terapia telmisartanem może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez leki moczopędne. 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 produktu Zanacodar Combi, na receptor angiotensyny II (AT1) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu Zanacodar Combi, czynniki ryzyka związane z jej wystąpieniem obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas, powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii produktem leczniczym Zanacodar Combi (patrz punkt 4.5).

- Hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna
Nie ma dowodów na to, aby produkt leczniczy Zanacodar Combi zmniejszał lub zapobiegał hiponatremii wywołanej stosowaniem leków moczopędnych. Niedobór chlorków na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia

Tiazydowe leki moczopędne 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. Tiazydowe leki moczopędne powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

- Hipomagnezemia
Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemii (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".
Różnice etniczne: Podobnie, jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonej aktywności reninowej w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Inne: Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą niedokrwienną serca może spowodować zawał serca lub udar.

Informacje ogólne: Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże, takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub uaktywnieniu tocznia rumieniowatego układowego po przyjęciu tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu.

W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości podczas leczenia, zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania leku wydaje się być konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania: Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować reakcje idiosynkratyczne prowadzące nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta 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 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 hydrochlorotiazyd (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 hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Zanacodar Combi i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Obrzęk naczynioruchowy jelit
U pacjentów leczonych antagonistami 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 antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

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 stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano przypadki z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym produkt leczniczy Zanacodar Combi). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Zanacodar Combi (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne moczopędne leki kaliuretyczne, leki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem, zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli kuchennej zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze, takie, jak sól sodowa heparyny): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyd 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 wykonywać badanieEKG w czasie stosowania produktu

leczniczego Zanacodar Combi jednocześnie: z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwarytmiczne); z lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes" (w tym niektóre leki przeciwarytmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid);
- 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 tiazydowymi lekami moczopędnymi hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii serca, wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna: Obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%), gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną, Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny, w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.
Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów 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 (leki doustne i insulina): Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Metformina: Metforminę należy stosować ostrożnie: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej, z powodu możliwej niewydolności nerek, wywołanej przez hydrochlorotiazyd.

Kolestyramina i kolestypol (żywice): Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnych, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe tiazydowych leków moczopędnych i antagonistów receptora angiotensymy II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków należy stosować z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później 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): Ich działanie może być osłabione.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): Działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez hydrochlorotiazyd.

Produkty lecznicze stosowane w dnie (np. probenecyd, sulfinpyrazon i allopurynol): Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowego leku moczopędnego może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Sole wapnia: tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć 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: Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden): Mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka.

Amantadyna: Tiazydowe leki moczopędne zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, wywoływanych przez amantadynę.

Leki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat): Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące produkty lecznicze mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna.
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 antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). *S*tosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zanacodar Combi u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania (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 że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych, dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II , z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po

stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, w razie potrzeby, rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów 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 antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować, za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenie w stosowaniu hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza oraz niedokrwienia łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie innego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Zanacodar Combi w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów, posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Małe ilości hydrochlorotiazydu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych, wywołujące silną diurezę, mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zanacodar Combi podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu leczniczego Zanacodar Combi podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazydu na płodność u kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Zanacodar Combi może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i maszyn. W przypadku stosowania produktu Zanacodar Combi, mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach (≥1/10 000 do <1/1000) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

Całkowita częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu złożonego, zawierającego telmisartan w dawce 80 mg i hydrochorotiazyd w dawce 25 mg była porównywalna do wyników uzyskanych w trakcie stosowania produktu złożonego, zawierającego telmisartan w dawce 80 mg i hydrochorotiazyd w dawce 12,5 mg. Nie ustalono zależnej od dawki częstości występowania działań niepożądanych, nie wykazano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane, odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazydu, niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej, zgodnie z klasyfikacją układówi narządowów. Podczas stosowania produktu leczniczego Zanacodar Combi mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników, podanym jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według konwencji dotyczącej częstości: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10000 do < 1/1000), bardzo rzadko (< 1/10000), częstość nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Rzadko: Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: Zaostrzenie lub uaktywnienie tocznia rumieniowatego układowego[1]

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: Hipokaliemia
Rzadko: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: Niepokój
Rzadko: Depresja

Zaburzenia układu nerwowego
Często: Zawroty głowy
Niezbyt często: Omdlenia, parestezje
Rzadko: Bezsenność, zaburzenia snu

Zaburzenia oka
Rzadko: Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: Zawroty głowy

Zaburzenia serca
Niezbyt często: Częstoskurcz, arytmie

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: Duszność
Rzadko: Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: Biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia z oddawaniem gazów
Rzadko: Ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wymioty, zapalenie żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby i (lub) zaburzenia czynności wątroby[2]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko: Ból stawów, skurcze mięśni, ból kończyn

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: Zaburzenia wzwodu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej
Rzadko: Objawy grypopodobne, ból

Badania diagnostyczne
Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Rzadko: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

1: Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu
2: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie" Opis *wybranych działań niepożądanych"*

Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach
Działania niepożądane, o których donoszono wcześniej, dotyczące poszczególnych składników, mogą być możliwymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu leczniczego Zanacodar Combi, nawet, jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych leku.

Telmisartan
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 poniższym 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.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Niezbyt często: Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza
Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem[3]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: Niedokrwistość
Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: Hiperkaliemia
Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia serca
Niezbyt często: Rzadkoskurcz

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: Zawroty głowy
Rzadko: Senność

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: Kaszel
Bardzo rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc[3]

Zaburzenia żołądka i jelit
Rzadko: Dolegliwości żołądkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Rzadko: Wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Rzadko: Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna

Zaburzenia nerek i układu moczowego
Niezbyt często: Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: Osłabienie

Badania diagnostyczne
Rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

3: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie" Opis *wybranych działań niepożądanych"*

<u>Hydrochlorotiazyd</u>

Hydrochlorotiazyd może spowodować lub nasilić zmniejszenie objętości krwi krążącej, co może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazydu:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Nieznane: Zapalenie ślinianki

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Nieznane: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Rzadko: Małopłytkowość (czasami ze skazą krwotoczna)
Nieznane: Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego
Nieznane: Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne
Nieznane: Niewłaściwa kontrola cukrzycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Często: Hipomagnezemia
Rzadko: Hiperkalcemia
Bardzo rzadko: Alkaloza hipochloremiczna
Nieznane: Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia

Zaburzenia psychiczne
Nieznane: Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego
Rzadko: Ból głowy
Nieznane: Zawroty głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Bardzo rzadko: Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia oka
Nieznane: Nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Zaburzenia naczyniowe
Nieznane: Martwicze zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: Nudności
Nieznane: Zapalenie trzustki, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Nieznane: Żółtaczka miąższowa, żółtaczka cholestatyczna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Nieznane: Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Nieznane: Osłabienie

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Nieznane: Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, cukromocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Nieznane: Gorączka
Badania diagnostyczne
Nieznane: Zwiększenie stężenia triglicerydów

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby i (lub) zaburzenia czynności wątroby
Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby i (lub) zaburzeń czynności wątroby, zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, wystąpiła u pacjentów z Japonii.

U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Posocznica
W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy, w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz pkt 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 przyczynowego.

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).

Po zastosowaniu antagonistów 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 181 C, 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy: Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu 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) nasilać arytmię, związaną z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwarytmicznych produktów leczniczych.

Leczenie: Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Należy uważnie obserwować pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy 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 na plecach, szybko uzupełnić elektrolity i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, kod ATC: C09DA07.

Zanacodar Combi jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i tiazydowy lek moczopędny, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Produkt leczniczy Zanacodar Combi stosowany raz na dobę wywołuje efektywne i wyrównane zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Mechanizm działania
Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT_1). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu, telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT_1, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 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. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc, nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego, wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopednym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydowych leków moczopędnych nie został do końca poznany. Tiazydowe leki moczopędne wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku, w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reninowej osocza, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i

wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem leków moczopędnych.

W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne 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. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne 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 *„through to peak ratio”* wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

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

W podwójnie ślepym, kontrolowanym badaniu klinicznym (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 (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 badaniu kontrolnym (follow-up) z dawką 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 podwójnie ślepych badań klinicznych kontrolowanych placebo w porównaniu do produktu złożonego zawierającego walsartanu i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg/25 mg (n=2121 pacjentów, ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większe o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg/25 mg.

W przypadku gwałtownego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze krwi stopniowo powraca do wartości sprzed leczenia w ciągu kilku dni, bez objawów nasilenia się nadciśnienia. Częstość występowania suchego kaszlu była znacząco mniejsza u pacjentów przyjmujących telmisartan, w porównaniu do pacjentów otrzymujących inhibitory enzymu konwertującego w badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwa leki przeciwnadciśnieniowe.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego
W badaniu klinicznym ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową, udar

mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA), chorobę tętnic obwodowych lub cukrzycę typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią), co stanowi populację obarczoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjentów losowo przydzielono do jednej z trzech następujących grup: grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), grupy otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub grupy otrzymującej jednocześnie telmisartan w dawce 80 mg i ramipryl w dawce 10 mg (n=8502). Mediana okresu obserwacji wyniosła 4,5 roku.

Wykazano podobne działanie telmisartanu i ramiprylu w zakresie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem , udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca). Pierwszorzędowy punkt końcowy występował z podobną częstością w grupach przyjmujących telmisartan (16,7%) i ramipryl (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu wobec ramiprylu wynosił 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10), p (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Odsetek zgonów z dowolnej przyczyny u pacjentów przyjmujących telmisartan i ramipryl wynosił odpowiednio 11,6% i 11,8%.

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zokończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie dla standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05; p=0,22]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [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).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentow otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny był większy. Ponadto, w grupie jednocześnie stosującej telmisartan i ramipryl znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji pacjentów.

W badaniu PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość

występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu do placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 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 przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy, związane ze stosowaniem telmisartanu, może być albo 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 Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami 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. 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 antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów 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 antagonistą 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 hydrochlorotiazydu wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazydu na śmiertelność i zachorowalność osób z chorobą sercowo-naczyniową jest dotychczas niepoznany.

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 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka ≥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 (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Łączne podawanie hydrochlorotiazydu i telmisartanu zdaje się nie wpływać u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę żadnej z substancji.

Wchłanianie: Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągane 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, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech 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 wielokrotnego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu leczniczego Zanacodar Combi, maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazydu, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60%.

Dystrybucja: Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), głównie z albuminą i z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami. Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 68%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83 - 1,14 l/kg.

Biotransformacja: Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie do farmakologicznie nieczynnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem wykrytym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego ^{14}C telmisartanu, glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochrom P450. Hydrochlorotiazyd 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 większy niż 1500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. 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 wynosi 10 do 15 godzin.

Liniowość lub nieliniowość
Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu (Cmax i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki.
Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

Pacjenci w podeszłym wieku: Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i osób w wieku poniżej 65 lat.

Płeć: Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże, w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie zwiększonej reakcji na lek lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawkowania. Zanotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazydu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek: Wydalanie nerkowe nie wpływa na klirens telmisartanu. W oparciu o niewielkie doświadczenie u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, średnio około 50 ml/min) nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Telmisartanu nie można usunąć z krwi za pomocą hemodializy. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji hydrochlorotiazydu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirensem kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji hydrochlorotiazydu był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby: Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie całkowitej biodostępności do prawie 100%. Okres półtrwania eliminacji pozostał nie zmieniony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzano żadnych dodatkowych badań przedklinicznych dotyczących produktu złożonego o ustalonej dawce, wynoszącej 80 mg/25 mg. W poprzednich badaniach przedklinicznych, dotyczących skojarzonego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazydu u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem, dawki powodujące ekspozycję, porównywalną z kliniczną po zastosowaniu dawek terapeutycznych, 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, znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II, wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reninowej osocza, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory elektrolitów i poprzez izolowanie zwierząt w grupach.

U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z działaniem farmakologicznym telmisartanu.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój potomstwa, 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 hydrochlorotiazydem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże, szerokie doświadczenie w stosowaniu hydrochlorotiazydu u ludzi nie wykazało związku pomiędzy jego stosowaniem a częstszym występowaniem nowotworów. W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego, zawierającego telmisartan i hydrochlotiazyd patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Powidon K 25
Krospowidon
Magnezu stearynian
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Żelaza tlenek, żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki zawierające telmisartan + hydrochlorotiazyd są pakowane w blistry z Aluminium/Aluminium.

Wielkość opakowań: Blistry po 28 tabletek lub 56 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22530

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.06.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/05/2026