
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmycar, 80 mg + 12,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką zawiera 180,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Podługne, dwustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki niepowlekane, z jedną warstwą barwy białej do białawej i jedną warstwą barwy różowej, z wytłoczonym napisem "L200". Warstwą barwy białej do białawej może zawierać różowe plamki. Długosc 16,2 mm, szerokosc 7,9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Telmycar (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyl w dawce 12,5 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w sposób wystarczający podczas monoterapii telmisartanem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Telmycar należy stosować u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem. Zaleca się oddzielne dostosowanie dawki każdej substancji czynnej, przed zastosowaniem produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.

- Telmycar o mocy 80 mg+12,5 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu telmisartanu w dawce 80 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się okresowe kontrolowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, nie należy stosować dawki większej niż 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu raz na dobę. Stosowanie

produktu Telmycar jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazdy należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Telmycar u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Produkt Telmycar nie jest dostępny w dawce 40 mg+12,5 mg. Jeśli konieczne jest podawanie takiej dawki, należy stosować inne produkty lecznicze.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Telmycar należy przechowywać w zamkniętym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletkę należy wyjąć z blistra tuż przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne 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 niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Telmycar z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, 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 antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne 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, stosowanie produktu Telmycar jest przeciwwskazane u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność podczas podawania produktu Telmycar pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany

równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć 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 jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Stosowanie produktu Telmycar jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu Telmycar u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu produktu Telmycar u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, w związku z tym zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu, w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia sodu, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem produktu Telmycar.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIIRA) 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 tętnicze należy ściśle monitorować.

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 pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ było związane z ostrym niedociśnieniem, hiperazotemią, oligurią oraz, rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu Telmycar u takich pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej, lub z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydami 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 modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg, zawartej w preparacie Telmycar, nie odnotowano żadnego lub odnotowano niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Objawy ostrzegawcze zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej to: suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, męczliwość mięśni, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesne podawanie telmisartanu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą oraz 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 Telmycar, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia.

Mimo że nie odnotowano klinicznie znamienych przypadków hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu Telmycar, czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzyca. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas należy stosować z dużą ostrożnością podczas leczenia produktem Telmycar (patrz punkt 4.5).

- Hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna

Brak dowodów, że Telmycar zmniejsza lub zapobiega hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chlorków na ogół jest niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia

Tiazidy mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przemijające i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazidy należy odstawić przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc.

- Hipomagnezemia

Wykazano, że tiazidy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemii (patrz punkt 4.5).

Laktoza jednowodna i sól

Produkt zawiera laktozę jednowodną i sól. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy, że zasadniczo "nie zawiera 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 reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub z zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi może spowodować zawał serca lub udar.

Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu, jednak są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu.

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 diuretyku jest konieczne, zaleca się ochronę narażonych powierzchni ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

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

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować reakcję idiosynkrazji, prowadzącą do nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrej przemijającej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy to nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oka, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazidu. 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 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 Telmycar i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Zgłaszano również rzadkie przypadki dotyczące antagonistów receptora angiotensyny II (w tym telmisartanu). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Telmycar (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, benzylopenicylina sodowa, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeśli konieczne jest stosowanie tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić wpływ hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Jeśli konieczne jest stosowanie 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 hamująco 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 oznaczać stężenie potasu w surowicy oraz wykonywać badanie EKG w czasie jednoczesnego stosowania produktu Telmycar z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym z niektórymi lekami przeciwartmicznymi), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia „torsades de pointes”:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol);
- inne leki: (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *i.v.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, winkamina *i.v.*).

Glikozydy naparstnicy

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

Digoksyna

Podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i digoksyny obserwowano zwiększenie mediany

maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%). 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 leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Metformina

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

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych oraz działanie przeciwnadciśnieniowe antagonistów receptora angiotensyny 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 środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów oraz należy rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, 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 środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

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

Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli konieczne jest stosowanie 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 nasilać działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zwolnienie perystaltyki jelit i zmniejszenie tempa opróżniania żołądka.

Amantadyna

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne (np. cyklofosamid, metotreksat)

Tiazydy 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 nasilone 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). Stosowanie 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 Telmycar u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć nieznacznego 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. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne 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).

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie 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 małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedrzucawkowym z powodu ryzyka 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 alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Telmycar 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 tiazydów, wywołujące silną diurezę, mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu Telmycar podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Telmycar 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 obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1471 pacjentów, w którym 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i hydrochlorotiazid, a 636 sam telmisartan, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazid była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. 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 częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku skojarzenia telmisartanu i hydrochlorotiazydu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Podczas stosowania produktu Telmycar 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 ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącym nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układowego ¹	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Niezbyt często
	Hiperurykemia, hiponatremia	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Niezbyt często
	Depresja	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Omdlenie, parestezja	Niezbyt często
	Bezsennność, zaburzenia snu	Rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Tachykardia, zaburzenia rytmu serca	Niezbyt często
Zaburzenia naczyńiowe	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często
	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie	Niezbyt często
	Ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka	Rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia wątroby ²	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
	Ból stawów, kucze mięśni, ból kończyn	Rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często
	Objawy grypopodobne, ból	Rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Niezbyt często

	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko
--	---	--------

¹Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

²Bardziej 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 potencjalnymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu Telmycar, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych leku.

Telmisartan

Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo.

W badaniach kontrolowanych placebo, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania 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.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza	Niezbyt często
	Posocznica, w tym zakończona zgonem ³	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Niezbyt często
	Eozynofilia, małopłytkowość	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Niezbyt często
	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	Rzadko
Zaburzenia serca	Bradykardia	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Rzadko
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Niezbyt często
	Śródmiąższowa choroba płuc ³	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia żołądkowe	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna	Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Oslabienie	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Rzadko

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

Hydrochlorotiazyd

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

Działania niepożądane zgłoszone podczas stosowania hydrochlorotiazyd w monoterapii:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie ślinianki	Nieznana
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość (czasami z plamicą)	Rare
	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niewłaściwa kontrola cukrzycy	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipomagnezemia	Często
	Hiperkalcemia	Rzadko
	Zasadowica hipochloremiczna	Bardzo rzadko
	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Rzadko
	Zawroty głowy	Nieznana
Zaburzenia oka	Widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Martwicze zapalenie naczyń	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często
	Zapalenie trzustki, ból brzucha	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Żółtaczką miąższową, żółtaczką cholestatyczną	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Zespół o typie tocznia, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Oslabienie	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek, cukromocz	Nieznana

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń 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 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 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).

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

PL-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 zgłaszać również 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 było niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazydów 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 kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych leków przeciwartmicycznych.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy ściśle obserwować 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 aktywny. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07

Telmisartan jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie takich składników powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, zmniejszające ciśnienie tętnicze w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Telmisartan stosowany raz na dobę wywołuje skuteczne i wyrównane obniżenie ciśnienia tętniczego we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Mechanizm działania

Telmisartan jest skutecznym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą 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 nieznanym 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 w ciągu 24 godzin i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu 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 telmisartanu, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, łagodzi utratę potasu związaną z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, maksymalna staje się po około 4 godzinach oraz 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 osiągnięte 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 pacjentom 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, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez wystąpienia nadciśnienia z „odbicia” (tzw. rebound hypertension). W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia hipotensyjnego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

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 parametry sercowo-naczyniowe u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową, udar mózgu, przemijający napad niedokrwienności (TIA), chorobę tętnic obwodowych lub cukrzycę typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią), co stanowi populację obciążoną 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 zakończony 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, 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 standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w 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, ze współczynnikiem 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 pacjentów 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% [ryzyko względne 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%) [ryzyko względne 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.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaⁿ Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą 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. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz powyżej, podpunkt „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz 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.

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że długotrwałe stosowanie hydrochlorotiazydu zmniejsza ryzyko zachorowalności i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Dotychczas nie ustalono wpływu produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

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 $\geq 50\,000$ 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 (~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

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

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągnięte po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosi 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 o mocy 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobne wartości, 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 znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu Telmycar, maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzin. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazydu, jego całkowita biodostępność wynosi około 60%.

Dystrybucja

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), głównie z albuminą i z alfa-1-kwasną glikoproteiną. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, wskazując 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.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzężanie do farmakologicznie nieczynnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym 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. Jedyne 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 wynosi > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60% dawki podanej doustnie 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 zwiększeniem stężenia w osoczu (C_{max} i AUC) większym niż proporcjonalne do zwiększenia dawki.

Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

Stężenie telmisartanu w osoczu jest na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmoczonej 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. Na podstawie niewielkiego doświadczenia z pacjentami 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 klirens kreatyniny wynoszącym 90 ml/min, okres półtrwania w fazie eliminacji hydrochlorotiazydu był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 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 pozostał nie zmieniony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących jednoczesnego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazydu szczurom i psom z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, dawki powodujące narażenie porównywalne z narażeniem uzyskanym podczas stosowania klinicznych 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.

Observacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, przerost lub rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i izolując zwierzęta w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i atrofię kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, 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 hydrochlorotiazylem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże szerokie doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazylu u ludzi nie wykazały związku pomiędzy jego stosowaniem a zwiększonym występowaniem nowotworów.

W celu uzyskania informacji o fetotoksyczności produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyl, patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Meglumina
Powidon K25
Sodu wodorotlenek
Mannitol
Sodu stearylofumarat
Mieszanka barwiąca PB-24880 Pink o składzie:
Laktoza jednowodna
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Opakowanie zawiera 14, 28, 30 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Swyssi AG
Lyoner Strasse 14
60528 Frankfurt am Main
Niemcy
Tel: + 49 69 66554 162
e-mail: info@swyssi.com

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 25938

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.07.2020
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.05.2022