

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Toptelmi HCT, 80 mg + 25 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka drażowana zawiera 80 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 25 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 306,8 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka drażowana

Żółta, owalna, obustronnie wypukła tabletka drażowana z wyciśniętym symbolem 80 po jednej stronie i 25 po drugiej stronie (15,4 mm x 8,0 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Toptelmi HCT o ustalonej dawce (80 mg telmisartanu + 25 mg hydrochlorotiazydu) jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania produktu złożonego Toptelmi HCT zawierającego 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu lub u dorosłych, u których uzyskano stabilizację ciśnienia stosując osobno telmisartan i hydrochlorotiazyd.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Toptelmi HCT należy podawać dorosłym, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego stosując telmisartan w monoterapii. Przed zastosowaniem produktu złożonego o ustalonej dawce należy stopniowo zwiększać dawkę obu jego składników. Jeśli jest to właściwe ze względów klinicznych, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię produktem złożonym o ustalonej dawce.

- Toptelmi HCT o mocy 80 mg + 25 mg można stosować raz na dobę u pacjentów, u których produkt Toptelmi HCT o mocy 80 mg + 12,5 mg nie zapewnia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego lub u pacjentów, u których uzyskano stabilizację ciśnienia stosując osobno telmisartan i hydrochlorotiazyd.

Produkt leczniczy Toptelmi HCT jest także dostępny w mocy 40 mg + 12,5 mg oraz 80 mg + 12,5 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Doświadczenie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek jest

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby produkt leczniczy Toptelmi HTC należy podawać z zachowaniem ostrożności. Nie należy przekraczać dawki telmisartanu 40 mg raz na dobę. Stosowanie złożonego produktu leczniczego o ustalonej dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (patrz punkt 4.3). Tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Toptelmi HCT u pacjentów wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Toptelmi HCT u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

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

Środki ostrożności przed i podczas stosowania produktu leczniczego

Toptelmi HCT należy przechowywać w zamkniętym blistrze, gdyż tabletki drażowane mają właściwości higroskopijne. Tabletkę należy wyjąć z opakowania bezpośrednio przed podaniem (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek z substancji czynnych lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidów (hydrochlorotiazyd należy do grupy pochodnych sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i zaburzenia w odpływie żółci.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min), bezmocz.
- Oporna na leczenie hipokaliemia i hiperkalcemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu Toptelmi HCT i produktów leczniczych zawierających aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 mL/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia blokerami receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia blokerami receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W razie stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie blokera receptora angiotensyny II i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem nie można podawać pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), gdyż telmisartan wydalaný jest głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia wątrobowego klirensu telmisartanu.

Ponadto telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, gdyż niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową. Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki leczonych produktami leczniczymi, które wpływają na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczepienie nerki

Telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min), patrz punkt 4.3. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Ze względu na niewielkie doświadczenie dotyczące stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Tiazydowe leki moczopędne mogą wywołać azotemię u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

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

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

U pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i (lub) niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia soli w diecie, biegunki lub wymiotów, może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki produktu leczniczego. Niedobory te, w szczególności zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) zmniejszenie stężenia sodu, należy wyrównać przed podaniem produktu Toptelmi HCT.

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dowodzono, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii i osłabionej czynności nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady jest bezwzględnie konieczne, leczenie takie powinno być prowadzone pod nadzorem specjalisty, z częstą i ścisłą kontrolą czynności nerek, stężenia elektrolitów i ciśnienia tętniczego.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie ściany naczyniowej i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjentów z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub chorobą nerek, w tym zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na ten układ wiązało się z ostrym niedociśnieniem tętniczym, hiperazotemią, skąpomoczem lub rzadko z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem na ogół nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez zahamowanie układu renina-angiotensyna, dlatego stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem nie jest u nich zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

Tak jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, szczególna ostrożność jest wskazana u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub zastawki dwudzielnej albo z kardiomiopatią przerostową zawężającą.

Działania metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz telmisartanem może wystąpić hipoglikemia. Dlatego należy rozważyć u tych pacjentów kontrolowanie stężenia glukozy we krwi; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych, jeśli to wskazane. Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować ujawnienie utajonej cukrzycy.

Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, ale działania takiego nie notowano po zastosowaniu 12,5 mg hydrochlorotiazydu zawartego w produkcie leczniczym lub działanie to było nieznaczne.

Tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować u niektórych pacjentów hiperurykemię lub jawną dnę moczanową.

Zaburzenia elektrolitowe

Tak jak u wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, należy w odpowiednich odstępach czasu oznaczać stężenie elektrolitów we krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe (w tym hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Sygnałami ostrzegawczymi takich zaburzeń są suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

Wprawdzie tiazydowe leki moczopędne mogą spowodować hipokaliemię, ale jednoczesne stosowanie telmisartanu zmniejsza to działanie. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów, u których dochodzi do szybkiej diurezy, u pacjentów, którzy otrzymują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów i u pacjentów leczonych jednocześnie glikokortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH), patrz punkt 4.5.

- Hiperkaliemia

Ze względu na antagonizm receptorów angiotensyny II (AT1) i telmisartanu (składnika produktu leczniczego), możliwe jest wystąpienie hiperkaliemii. Wprawdzie nie udokumentowano znaczącej klinicznie hiperkaliemii związanej ze stosowaniem telmisartanu z hydrochlorotiazydem, do czynników ryzyka rozwoju hiperkaliemii należy niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca, a także cukrzyca. Podczas stosowania telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas (patrz punkt 4.5).

- Zasadowica hipochloremiczna

Niedobór chlorków jest na ogół niewielki i zazwyczaj nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszyć wydalanie wapnia w moczu oraz powodować przemijające i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy przy braku rozpoznanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znacząca hiperkalcemia może być dowodem istnienia utajonej nadczynności

tarczycy. Leki moczopędne należy odstawić przed przeprowadzeniem badania czynności przytarczyc.

- Hipomagnezemia

Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają nerkowe wydalanie magnezu, co może prowadzić do hipomagnezemii (patrz punkt 4.5).

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) (patrz punkt 4.8). 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 narażenia 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).

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych blokerów receptora angiotensyny II, telmisartan zdecydowanie mniej skutecznie zmniejsza ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u osób innych ras. Jest to prawdopodobnie wynikiem częstszego występowania małej aktywności reninowej osocza u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Choroba niedokrwienna serca

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią lub chorobą niedokrwienną serca może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu.

Ogólne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą występować u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu. Jednak są one częstsze u pacjentów, u których alergią lub astmą oskrzelową występowała w przeszłości.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych, w tym hydrochlorotiazydu, opisywano przypadki zaostrzenia lub ujawnienia tocznia rumieniowatego układowego.

Podczas stosowania tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli w trakcie leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwanie terapii. Jeśli powtórne podanie leku moczopędnego zostanie uznane za konieczne, zaleca się ochronę obszarów skóry narażonych na światło słoneczne lub sztuczne promieniowanie UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Do objawów należy nagle pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, występujące zwykle w okresie od kilku godzin do tygodni po rozpoczęciu stosowania produktu leczniczego. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym postępowaniem jest możliwie szybkie odstawienie hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie w gałce ocznej pozostaje nieopanowane, może być konieczne rozważenie pilnej interwencji medycznej lub chirurgicznej. Czynnikiem ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta może być 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 podstawnocomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ) (patrz punkt 4.8). 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 narażenia 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 hydrochlorotiazidu 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 hydrochlorotiazidu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy Toptelmi HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazidu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazidu wystąpił ARDS.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

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

Szczególne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami metabolicznymi przebiegającymi z nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni go stosować.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny opisywano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i związane z tym działanie toksyczne. Podobne działanie rzadko opisywano również podczas stosowania blokerów receptora angiotensyny II, w tym skojarzenia telmisartanu z hydrochlorotiazidem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazidem (patrz punkt 4.4). Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, zaleca się w tym czasie uważne kontrolowanie stężeń litu w surowicy.

Produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się z utratą potasu i hipokaliemią (np. kaliuretyczne leki moczopędne, leki przeczyszczające, glikokortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, benzylofenicylina sodowa, kwas salicylowy i jego pochodne)

Ze względu na możliwość nasilenia przez wymienione leki wpływu hydrochlorotiazidu na stężenie potasu w osoczu (patrz punkt 4.4), podczas ich jednoczesnego stosowania z produktem złożonym

zawierającym telmisartan i hydrochlorotiazyd należy kontrolować stężenia potasu w osoczu.

Jodowe środki kontrastowe

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

Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu, zamienniki soli zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze, takie jak heparyna sodowa)

Jeśli wymienione leki są stosowane jednocześnie z produktem złożonym zawierającym telmisartan i hydrochlorotiazyd, zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w osoczu. Doświadczenie ze stosowania innych produktów leczniczych hamujących układ renina-angiotensyna wskazuje, że jednocześnie stosowanie może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i z tego względu nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na których działanie mają wpływ zmiany stężenia potasu w surowicy

Podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem i produktów leczniczych, na których działanie mają wpływ zmiany stężenia potasu w surowicy (tj. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) oraz produktów leczniczych wywołujących zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (do których należą niektóre leki przeciwaritmiczne) należy okresowo kontrolować stężenie potasu w surowicy oraz zapis EKG, gdyż hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (tj. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwaritmiczne klasy III (tj. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid)
- niektóre leki przeciwpyschotyczne (tj. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpryd, tiapryd, pimozyd, haloperydol, droperydol)
- inne (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, podawana dożylnie erytromycyna, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, terfenadyna, podawana dożylnie winkamina)

Glikozydy naparstnicy

Wywołana przez tiazydowe leki moczopędne hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja zaburzeniom rytmu serca indukowanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

Podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i digoksyny maksymalne i minimalne stężenie digoksyny w osoczu zwiększało się średnio (mediana) odpowiednio o 49% i 20%. W celu zachowania stężenia digoksyny w zakresie terapeutycznym należy kontrolować jej stężenie na początku stosowania telmisartanu, podczas dostosowywania jego dawki i po odstawieniu.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilić hipotensyjne działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane z badań klinicznych wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) przez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu wiąże się z częstszym występowaniem działań niepożądanych, tj. niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia i osłabiona czynność nerek (włącznie z ostrą niewydolnością nerek) niż po zastosowaniu jednego leku wpływającego na czynność układu RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki przeciwcukrzycowe (doustne lub insulina)

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

Metformina

Podczas stosowania metforminy należy zachować środki ostrożności ze względu na ryzyko kwasicy mleczanowej w następstwie czynnościowej niewydolności nerek związanej z działaniem

hydrochlorotiazydu.

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone w obecności anionowych żywic jonowymiennych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą zmniejszać diuretyczne, sodopędne i przeciwnadciśnieniowe działanie tiazydowych leków moczopędnych i przeciwnadciśnieniowe działanie blokerów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (tj. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie blokerów receptora angiotensyny II i leków hamujących aktywność cyklooksygenazy może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, włącznie z ostrą niewydolnością nerek (zwykle odwracalną). Dlatego takie połączenie leków należy stosować z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo.

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Ich działanie może być osłabione.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Hydrochlorotiazyd może nasilić działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej (tj. probenecyd, sulfinpyrazon i allopuryinol)

Hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy, dlatego może być konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych, które zwiększają wydalanie kwasu moczowego w moczu. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowego leku moczopędnego może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Sole wapnia

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w wyniku zmniejszenia jego wydalania. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. witaminy D), należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować jego dawkę.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć hiperglikemizujące działanie beta-adrenolityków i diazoksydu.

Leki przeciwholinergiczne (tj. atropina, biperyden)

Mogą zwiększyć biodostępność tiazydowych leków moczopędnych przez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie szybkości opróżniania żołądka.

Amantadyna

Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych amantadyny.

Leki cytotoksyczne (tj. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów

lecniczych i nasilić ich działanie mielosupresyjne.

Ze względu na ich właściwości farmakologiczne, baklofen i amifostyna, mogą nasilać hipotensyjne działanie wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu.

Ponadto alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki przeciwdepresyjne mogą nasilić niedociśnienie ortostatyczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające, jednak nie można wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Wprawdzie brak kontrolowanych danych epidemiologicznych w odniesieniu do blokerów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia blokerem receptora angiotensyny II, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

W razie stwierdzenia ciąży leczenie antagonistą receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, jeśli to wskazane, rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na działanie blokera receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeśli narażenie na działanie blokera receptora angiotensyny II nastąpiło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek płodu.

Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały lek z grupy blokerów receptora angiotensyny II ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, jest ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Mechanizm jego działania farmakologicznego sprawia, że stosowany w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać maciczno-łożyskowy przepływ krwi i wywoływać u płodu oraz noworodka żółtaczkę, zaburzenia elektrolitowe i małopłytkowość. Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i niedostatecznej perfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich przypadków, w których nie można zastosować innego leczenia.

Karmienie piersią

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem w okresie karmienia piersią, nie zaleca się jego podawania, a preferowane jest stosowanie produktów leczniczych o lepszym profilu bezpieczeństwa w okresie karmienia piersią,

zwłaszcza podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkiej ilości. Duże dawki tiazydowych leków moczopędnych wywołując intensywną diurezę mogą zahamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu Toptelmi HCT w okresie karmienia piersią. Gdyby jednak był w tym czasie stosowany, jego dawka musi być możliwie mała.

Płodność

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

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazydu na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Toptelmi HCT może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas jego stosowania mogą sporadycznie wystąpić zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie lub układowe zawroty głowy.

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Całkowita częstość i profil działań niepożądanych notowanych podczas stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 80 mg + 25 mg i w dawce 80 mg + 12,5 mg była porównywalna. Nie ustalono zależności działań niepożądanych od dawki ani ich korelacji z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Niżej przedstawiono działania niepożądane notowane we wszystkich badaniach klinicznych i występujące częściej ($p \leq 0,05$) podczas stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem niż podczas stosowania placebo, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Działania niepożądane, które występują podczas stosowania każdej z substancji czynnych w monoterapii, a których nie obserwowano w badaniach klinicznych, mogą wystąpić podczas stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem.

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Toptelmi HCT, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego produktu.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości, stosując następujące definicje: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Produkt leczniczy Toptelmi HCT	Telmisartan ^a	Hydrochlorotiazyd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, w tym zakończona zgonem		rzadko ²	
	Zapalenie oskrzeli	rzadko		
	Zapalenie gardła	rzadko		
	Zapalenie zatok	rzadko		
	Zakażenie górnych dróg oddechowych		niezbyt często	
	Zakażenie dróg moczowych		niezbyt często	
	Zapalenie pęcherza moczowego		niezbyt często	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy)			częstość nieznana ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		niezbyt często	
	Eozynofilia		rzadko	
	Małopłytkowość		rzadko	rzadko
	Skaza krwotoczna małopłytkowa			rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna			częstość nieznana
	Niedokrwistość hemolityczna			bardzo rzadko
	Niewydolność szpiku kostnego			bardzo rzadko
	Leukopenia			bardzo rzadko
	Agranulocytoza			bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna		rzadko	
	Nadwrażliwość		rzadko	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	niezbyt często		bardzo często
	Hiperurikemia	rzadko		często
	Hiponatremia	rzadko	rzadko	często
	Hiperkaliemia		niezbyt często	
	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)		rzadko	
	Hipomagnezemia			często
	Hiperkalcemia			rzadko

	Alkalozą hipochloremiczną			bardzo rzadko
	Zmniejszony apetyt			często
	Hiperlipidemia			bardzo często
	Hiperglikemia			rzadko
	Niewłaściwa kontrola cukrzycy			rzadko
Zaburzenia psychiczne	Lęk	niezbyt często	rzadko	
	Depresja	rzadko	niezbyt często	rzadko
	Bezsenna	rzadko	niezbyt często	
	Zaburzenia snu	rzadko		rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	często		rzadko
	Omdlenia	niezbyt często	niezbyt często	
	Parestezje	niezbyt często		rzadko
	Bezsenna		rzadko	
	Ból głowy			rzadko
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	rzadko	rzadko	rzadko
	Niewyraźne widzenie	rzadko		
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania			częstość nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką			częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	niezbyt często	niezbyt często	
Zaburzenia serca	Częstoskurcz	niezbyt często	rzadko	
	Arytmie	niezbyt często		rzadko
	Bradykardia		niezbyt często	
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	niezbyt często	
	Niedociśnienie ortostatyczne	niezbyt często	niezbyt często	często
	Martwicze zapalenie naczyń			bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	niezbyt często	niezbyt często	
	Zespół zaburzeń oddechowych	rzadko		bardzo rzadko
	Zapalenie płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Obrzęk płuc	rzadko		bardzo rzadko
	Kaszel		niezbyt często	
	Śródmiąższowa choroba płuc		bardzo rzadko ^{1,2}	

	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)			bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	niezbyt często	niezbyt często	często
	Suchość błon śluzowych w jamie ustnej	niezbyt często	rzadko	
	Wzdęcia	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból brzucha	rzadko	niezbyt często	
	Zaparcia	rzadko		rzadko
	Dyspepsja	rzadko	niezbyt często	
	Wymioty	rzadko	niezbyt często	często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	rzadko		
	Dyskomfort w jamie brzusznej		rzadko	rzadko
	Nudności			często
	Zapalenie trzustki			bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby	rzadko ²	rzadko ²	
	Żółtaczka			rzadko
	Zastój żółci			rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy (w tym zakończony zgonem)	rzadko	rzadko	
	Rumień	rzadko	rzadko	
	Świąd	rzadko	niezbyt często	
	Wysypka	rzadko	niezbyt często	często
	Nadmierne pocenie się	rzadko	niezbyt często	
	Pokrzywka	rzadko	rzadko	często
	Wyprysk		rzadko	
	Wysypka polekowa		rzadko	
	Toksyczna wysypka skórna		rzadko	
	Zespół toczniopodobny			bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło			rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka			bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy			częstość nieznana

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	niezbyt często	niezbyt często	
	Skurcze mięśni (skurcze kończyn dolnych)	niezbyt często	niezbyt często	częstość nieznana
	Ból mięśni	niezbyt często	niezbyt często	
	Ból stawów	rzadko	rzadko	
	Ból w kończynach (ból nóg)	rzadko	rzadko	
	Ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)		rzadko	
	Toczeń rumieniowaty układowy	rzadko ¹		bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek		niezbyt często	częstość nieznana
	Ostra niewydolność nerek		niezbyt często	niezbyt często
	Cukromocz			rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	niezbyt często		często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często	
	Objawy grypopodobne	rzadko	rzadko	
	Ból	rzadko		
	Astenia (osłabienie)		niezbyt często	częstość nieznana
	Gorączka			częstość nieznana
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	niezbyt często	rzadko	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	rzadko	niezbyt często	
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	rzadko	rzadko	
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	rzadko	rzadko	
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny		rzadko	

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu telmisartanu z hydrochlorotiazylem do obrotu

² Dalsze szczegóły – patrz niżej „Opis wybranych działań niepożądanych”

^a Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych placebo i leczonych telmisartanem. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniach kontrolowanych placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania placebo (43,9%). W powyższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia tętniczego lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu wystąpiła u pacjentów w Japonii, u których istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Posocznica

W badaniu PROfESS u pacjentów przyjmujących telmisartan obserwowano zwiększoną częstość posocznicy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zdarzenie to może być przypadkowe lub związane z nieznanym dotąd mechanizmem (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu telmisartanu do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z jego przyjmowaniem. 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).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 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 wiadomo, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd usuwany jest z organizmu metodą hemodializy.

Objawy

Najważniejszymi objawami przedawkowania telmisartanu było niedociśnienie tętnicze i tachykardia. Notowano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu wiąże się z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) i hipowolemią na skutek nadmiernej diurezy. Najczęściej występującymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może spowodować skurcze mięśni i (lub) nasilić zaburzenia rytmu związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych produktów leczniczych o działaniu przeciwartmycznym.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemofiltrację i nie podlega dializie. Stan pacjenta należy uważnie monitorować oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Sposób postępowania zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i od nasilenia objawów. Sugerowane metody to m.in. wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być podanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W razie

niedociśnienia tętniczego pacjenta należy umieścić w pozycji leżącej na plecach i szybko wyrównać u niego niedobór soli i płynów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: blokery receptora angiotensyny II i diuretyki, kod: C09DA07

Toptelmi HCT jest złożonym produktem leczniczym zawierającym blokera receptora angiotensyny II (telmisartan) i tiazydowy lek moczopędny (hydrochlorotiazyd). Połączenie obu substancji powoduje addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe, a ciśnienie tętnicze zmniejsza się w większym stopniu niż po zastosowaniu każdej z substancji czynnych w monoterapii. Telmisartan w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem podawany raz na dobę skutecznie i płynnie zmniejsza ciśnienie tętnicze w całym zakresie dawek leczniczych.

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, specyficznym blokerem podtypu 1 receptora angiotensyny II (AT₁). Dzięki dużemu powinowactwu wypiera angiotensynę II z jej miejsc wiążących z podtypem AT₁ receptora, odpowiedzialnego za znane działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowej aktywności agonistycznej wobec receptora AT₁. Wybiórczo wiąże się z receptorem AT₁, a wiązanie to jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do AT₂ i innych, słabiej scharakteryzowanych receptorów AT. Nie jest znana funkcja tych receptorów ani możliwy skutek nadmiernego ich pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie jest zwiększane przez telmisartan.

Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu, ale nie hamuje aktywności reniny w osoczu ani nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu katalizującego również rozkład bradykininy. Dzięki temu telmisartan nie powinien nasilać działań niepożądanych zależnych od bradykininy.

U ludzi telmisartan w dawce 80 mg hamuje niemal całkowicie zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi wywołane przez angiotensynę II. Działanie hamujące utrzymuje się przez 24 godziny i pozostaje oznaczalne do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania tiazydowych leków moczopędnych nie został w pełni poznany. Leki te wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, zwiększając wydalanie sodu i chlorków w prawie równych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazydu zmniejsza objętość osocza, zwiększa aktywność reninową osocza, zwiększa wydzielanie aldosteronu, w następstwie czego zwiększa się wydalanie potasu i dwuwęglanów w moczu, co prowadzi do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne podawanie telmisartanu zmniejsza utratę potasu spowodowaną stosowaniem tiazydowego leku moczopędnego, prawdopodobnie w wyniku blokady układu renina-aldosteron. Po podaniu hydrochlorotiazydu diureza rozpoczyna się w ciągu 2 godzin, osiągając maksimum po upływie około 4 godzin i utrzymuje się od 6 do 12 godzin.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie nadciśnienia samoistnego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi uzyskuje się zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się ono podczas długotrwałego leczenia.

Pomiary ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych wykazały, że działanie hipotensyjne telmisartanu utrzymuje się na stałym poziomie przez 24 godziny od przyjęcia dawki i obejmuje ostatnie 4 godziny przed podaniem następnej dawki. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego zmniejszenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby wynosił stale powyżej 80% zarówno po podaniu telmisartanu w dawce 40 mg, jak i 80 mg.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym telmisartan zmniejsza ciśnienie zarówno rozkurczowe, jak i skurczowe, bez wpływu na częstość akcji serca. Skuteczność hipotensyjnego działania telmisartanu jest porównywalna ze skutecznością przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych innych klas (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W oceniającym skuteczność kontrolowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą (n= 687) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na telmisartan z hydrochlorotiazylem o mocy 80 mg + 12,5 mg, wykazano większe o 2,7/1,6 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica między skorygowanymi średnimi odchyleniami od wartości wyjściowych) działanie hipotensyjne telmisartanu z hydrochlorotiazylem o mocy 80 mg + 25 mg w porównaniu z dalszym leczeniem dawką 80 mg + 12,5 mg. W badaniu kontrolnym (follow-up) z zastosowaniem dawki 80 mg + 25 mg ciśnienie tętnicze zmniejszało się w dalszym ciągu (całkowite obniżenie o 11,5/9,9 mmHg [ciśnienie skurczowe/rozkurczowe]).

W łącznej analizie wyników dwóch podobnych, trwających 8 tygodni, kontrolowanych placebo, oceniających skuteczność badań klinicznych z podwójnie ślełą próbą (n=2121) wykazano znacząco większe o 2,2/1,2 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica między skorygowanymi średnimi odchyleniami od wartości wyjściowych) działanie hipotensyjne telmisartanu z hydrochlorotiazylem o mocy 80 mg + 25 mg w porównaniu z produktem złożonym zawierającym walsartan i hydrochlorotiazyl w dawce 160 mg + 25 mg.

Po nagłym przerwaniu leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca stopniowo w ciągu kilku dni do wartości sprzed leczenia, bez wystąpienia nadciśnienia tętniczego z odbicia.

W badaniach klinicznych, w których bezpośrednio porównywano dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz połączenia 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 niedokrwienną serca, udar mózgu, przemijający napad 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 obciążoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Pacjentów przydzielono losowo do jednej z trzech następujących grup terapeutycznych: otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=8542), otrzymującej ramipryl w dawce 10 mg (n=8576) lub 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 niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony 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 niezakończony zgonem i udar mózgu niezakończony 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 ramach badania TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE, ale spełniających podobne kryteria włączenia do badania, co zastosowane w badaniu ONTARGET, przydzielono losowo do grupy otrzymującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie standardowego leczenia. Średni czas obserwacji wyniósł 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie otrzymującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI: 0,81-1,05; p=0,22)]. Wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu z placebo w odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał serca oraz niezakończony zgonem udar mózgu) [0,87 (95% CI: 0,76-1,00, p=0,048)]. Nie wykazano korzystnego wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI: 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej niż u pacjentów otrzymujących ramipryl występował kaszel i obrzęk naczynioruchowy, natomiast częściej zgłaszano niedociśnienie tętnicze.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Podczas leczenia skojarzonego większy był odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonów z dowolnej przyczyny. Ponadto znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze oraz omdlenie. 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 co najmniej 50 lat po niedawno przebytym udarze mózgu, notowano zwiększoną częstość posocznicy w grupie otrzymującej telmisartan (0,70%) w porównaniu z grupą placebo (0,49%) [ryzyko względne 1,43 (95% CI: 1,00-2,06)]. Częstość posocznicy zakończonej zgonem była większa u pacjentów otrzymujących telmisartan (0,33%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (0,16%) [ryzyko względne 2,07 (95% CI: 1,14- 3,76)]. Obserwowane zwiększenie częstości posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane obecnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] i VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE i blokera receptora angiotensyny II.

W badaniu ONTARGET uczestniczyli pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową lub chorobą naczyniową mózgu w wywiadzie albo z cukrzycą typu 2 i z potwierdzonymi uszkodzeniami narządowymi. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, patrz wyżej „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”.

W badaniu VA NEPHRON-D uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową. Badania te nie wykazały znacząco korzystnego wpływu na nerki i (lub) układ sercowo-naczyniowy ani na śmiertelność pacjentów, ale ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia tętniczego było większe niż po zastosowaniu monoterapii. Ze względu na zbliżone właściwości farmakodynamiczne, powyższe wyniki odnoszą się również do innych inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II.

Inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II nie należy stosować jednocześnie u pacjentów z nefropatią cukrzycową.

Badanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu określenie korzyści z dodania aliskirenu do standardowej terapii inhibitorem

ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, chorobą sercowo-naczyniową lub obiema chorobami. Badanie zakończono wcześniej ze względu na zwiększone ryzyko niepożądanego wyniku terapii. Zarówno liczba przypadków zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i udaru mózgu, jak i częstość ocenianych działań niepożądanych i ciężkich działań niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia czynności nerek) były większe w grupie otrzymującej aliskiren niż w grupie placebo.

Badania epidemiologiczne wykazały, że długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem zmniejsza ryzyko śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wpływ produktu złożonego o ustalonej dawce zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazylem na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego złożonego zawierającego telmisartan z hydrochlorotiazylem we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym (patrz informacja o stosowaniu u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie wydaje się, aby u zdrowych osób jednoczesne podawanie hydrochlorotiazylu i telmisartanu wpływało na farmakokinetykę każdej z tych substancji.

Wehlanianie

Telmisartan

Podany doustnie telmisartan uzyskuje maksymalne stężenie w ciągu 0,5 do 1,5 godziny od podania. Bezwzględna biodostępność telmisartanu po podaniu dawki 40 mg i 160 mg wynosi, odpowiednio, 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu: pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu dawki 40 mg) i o około 19% po podaniu dawki 160 mg. Przed upływem 3 godzin od przyjęcia produktu leczniczego stężenie telmisartanu w osoczu jest podobne niezależnie od tego, czy był on przyjęty na czczo, czy z pokarmem. Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Nie stwierdzono znaczącej kumulacji telmisartanu podawanego w dawkach wielokrotnych.

Hydrochlorotiazyl

Po doustnym podaniu złożonego produktu leczniczego maksymalne stężenie hydrochlorotiazylu uzyskuje się po upływie około 1-3 godzin. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazylu określona na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego wynosi około 60%.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza ($>99,5\%$), głównie z albuminą i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 L, co wskazuje na

dodatkowe wiązanie w tkankach.

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

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie macierzystego związku, a powstały acyloglukuronid nie ma aktywności farmakologicznej. Glukuronidowa pochodna jest jedynym metabolitem stwierdzonym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki losartanu znakowanego węglem ^{14}C , około 11% aktywności promieniotwórczej w osoczu było związane z glukuronidem.

W metabolizmie telmisartanu nie uczestniczą izoenzymy układu cytochromu P450.

U ludzi hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany.

Wydalenie

Telmisartan

Po dożylnym lub doustnym podaniu telmisartanu znakowanego węglem ^{14}C większość podanej dawki (>97%) wydalane jest z żółcią w kale. Tylko nieznaczne ilości obecne są w moczu. Całkowity klirens osoczowy po podaniu doustnym wynosi >1500 mL/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji jest dłuższy niż 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd jest wydalany prawie całkowicie w niezmienionej postaci w moczu. Około 60% dawki podanej doustnie jest wydalane w ciągu 48 godzin. Klirens nerkowy wynosi około 250 do 300 ml/min. Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 10-15 godzin.

Liniowość lub nielineowość

Telmisartan

Farmakokinetyka podanego doustnie telmisartanu jest nielineowa w zakresie dawek od 20 do 160 mg, a zwiększenie dawki prowadzi do nieproporcjonalnego zwiększenia stężenia w osoczu ($C_{\max}$ i AUC).

Podczas wielokrotnego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Hydrochlorotiazyd

Farmakokinetyka jest liniowa.

Farmakokinetyka w określonych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

Stężenie telmisartanu w osoczu u kobiet jest 2 do 3 razy większe niż u mężczyzn. Jednak w badaniach klinicznych nie stwierdzono znacząco większej odpowiedzi ciśnienia tętniczego lub zwiększenia częstości niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Hydrochlorotiazyd osiąga większe stężenie w osoczu kobiet niż mężczyzn, ale uznaje się tę obserwację za nieistotną klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

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

Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek i nie można go usunąć za pomocą dializy. Okres półtrwania nie ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek szybkość wydalania hydrochlorotiazyd jest zmniejszona. Okres półtrwania hydrochlorotiazyd w badaniu u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny 90 ml/min był wydłużony. U pacjentów bez czynności nerek okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 34 godzin.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej do niemal 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji u tych pacjentów nie zmienia się.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach bezpieczeństwa, w których telmisartan podawano jednocześnie z hydrochlorotiazydem szczurom i psom z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, dawki powodujące ekspozycję porównywalną z uzyskaną po podaniu dawek terapeutycznych nie wywoływały żadnych dodatkowych działań, których nie stwierdzano po podaniu obu substancji osobno. Wydaje się, że obserwowane działania toksyczne nie mają znaczenia dla terapeutycznego zastosowania u ludzi.

Dobrze znanymi z nieklinicznych badań inhibitorów konwertazy angiotensyny i blokerów receptora angiotensyny II działaniami toksycznymi były: zmniejszenie parametrów czerwonych krwinek (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny), zwiększona aktywność reninowa osocza, przerost/rozrost komórek przykłębuszkowych oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka. Uszkodzeniom w obrębie żołądka można zapobiec lub można je łagodzić przez doustne uzupełnienie soli fizjologicznej i odizolowanie grupy zwierząt. U psów obserwowano poszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uznaje się, że wymienione działania są spowodowane farmakologicznym działaniem telmisartanu. Nie zaobserwowano wpływu telmisartanu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

Nie obserwowano jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na pourodzeniowy rozwój potomstwa, taki jak mniejsza masa ciała lub opóźniony moment otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego ani znaczącego efektu klastogennego, a w badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego. Badania z zastosowaniem hydrochlorotiazydu przyniosły niejednoznaczne dowody na genotoksyczne lub rakotwórcze działanie w niektórych modelach doświadczalnych. Potencjalne toksyczne działanie złożonego produktu leczniczego zawierającego telmisartan z hydrochlorotiazydem na płód, patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorotlenek

Meglumina

Powidon K25

Ludipress o składzie:

Laktoza jednowodna

Powidon K30

Krospowidon (typ A)

Laktoza bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy

Glikol polietylenowy

Krzemionka koloidalna bezwodna

Kwas cytrynowy jednowodny

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium zawierające 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 tabletek drażowanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21425

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.08.2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05.04.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.12.2025 r.