

## CHARAKTERYSTYKA RODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telhyd, 40 mg + 12,5 mg, tabletki

Telhyd, 80 mg + 12,5 mg, tabletki

Telhyd, 80 mg + 25 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Telhyd, 40 mg + 12,5 mg: każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Telhyd, 80 mg + 12,5 mg: każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazylu.

Telhyd, 80 mg + 25 mg: każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Telhyd, 40 mg + 12,5 mg: każda tabletki zawiera 135,25 mg izomaltu 75:25.

Telhyd, 80 mg + 12,5 mg: każda tabletki zawiera 270,50 mg izomaltu 75:25.

Telhyd, 80 mg + 25 mg: każda tabletki zawiera 270,50 mg izomaltu 75:25

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Telhyd, 40 mg + 12,5 mg: niepowlekane, dwuwarstwowe, podwójnie wypukłe tabletki koloru białego i czerwonego o kształcie zmodyfikowanych kapsulek, z wytłoczonym "APO" po jednej stronie tabletki i "40/12,5" po drugiej. Biała warstwa może zawierać czerwone drobinki a czerwona warstwa może zawierać białe drobinki.

Telhyd, 80 mg + 12,5 mg: niepowlekane, dwuwarstwowe, podwójnie wypukłe tabletki koloru białego i czerwonego o kształcie zmodyfikowanych kapsulek, z wytłoczonym "APO" po jednej stronie tabletki i "80/12,5" po drugiej. Biała warstwa może zawierać czerwone drobinki a czerwona warstwa może zawierać białe drobinki.

Telhyd, 80 mg + 25 mg: niepowlekane, dwuwarstwowe, podwójnie wypukłe tabletki koloru białego i żółtego o kształcie zmodyfikowanych kapsulek, z wytłoczonym "APO" po jednej stronie tabletki i "80/25" po drugiej. Biała warstwa może zawierać żółte drobinki a żółta warstwa może zawierać białe drobinki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Telhyd, 40 mg + 12,5 mg, Telhyd, 80 mg + 12,5 mg

Złożony produkt leczniczy Telhyd (zawierający telmisartan w dawce 40 mg i hydrochlorotiazyl w dawce 12,5 mg lub telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyl w dawce 12,5 mg ) jest wskazany

do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.

#### Telhyd, 80 mg + 25 mg, tabletki

Złożony produkt leczniczy Telhyd (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania produktu Telhyd o mocy 80 mg + 12,5 mg lub u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podając wcześniej telmisartan i hydrochlorotiazyd w osobnych produktach.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### Dawkowanie

Telhyd powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których ciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.

Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników produktu przed zastosowaniem produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Telhyd o mocy 40 mg + 12,5 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Telmisartan Apotex 40 mg.
- Telhyd o mocy 80 mg + 12,5 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Telmisartan Apotex 80 mg.
- Telhyd o mocy 80 mg + 25 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Telhyd o mocy 80 mg + 12,5 mg lub pacjentom, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podając wcześniej telmisartan i hydrochlorotiazyd w osobnych produktach.

### Zaburzenia czynności nerek:

Zaleca się okresową ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4).

### Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 40 mg telmisartanu + 12,5 mg hydrochlorotiazidu (Telhyd o mocy 40 mg + 12,5 mg) raz na dobę. Telhyd jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ciąży należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

### Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

### Dzieci i młodzież

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

### Sposób podawania

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

*Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego.*

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

#### 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonoamidową).
- 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 Telhyd z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ciąża

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

##### Zaburzenia czynności wątroby:

Ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią, Telhyd jest przeciwwskazany 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 podając produkt Telhyd pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować 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 jedynej czynnej nerki.

##### Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki:

Telhyd jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczeń odnośnie stosowania produktu Telhyd u pacjentów, którym niedawno przeszczepiono nerkę. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu produktu Telhyd u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się monitorowanie 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 i (lub) ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem produktu Telhyd.

#### *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 krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

#### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron:

U 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 gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, skąpomoczem oraz, rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm:

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc nie zaleca się stosowania produktu Telhyd.

#### 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 wewnątrzwydzielniczy:

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i telmisartanem może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy we krwi oraz dostosować dawkę insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych w razie potrzeby. W trakcie leczenia tiazydem może się ujawnić cukrzyca utajona.

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

#### Zaburzenia elektrolitowe:

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 świadczące o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej to: suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia, zaburzenia żołądkowo – jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

- **Hipokaliemia**

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

- **Hiperkaliemia**

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu Telhyd, na receptor angiotensyny II (AT<sub>1</sub>) może wystąpić hiperkaliemia. Chociaż nie odnotowano klinicznie istotnych przypadków hiperkaliemii podczas stosowania produktu Telhyd, czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzyca. Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas należy stosować z dużą ostrożnością podczas leczenia produktem Telhyd (patrz punkt 4.5).

- **Hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna**

Nie ma dowodów na to, aby Telhyd zmniejszał lub zapobiegał hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chlorków na ogół jest niewielki i nie wymaga leczenia.

- **Hiperkalcemia**

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

- **Hipomagnezemia**

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

**Izomalt:**

Produkt zawiera izomalt. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować produktu.

**Różnice etniczne:**

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

**Inne:**

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z niedokrwieniem serca lub mózgu 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, jednakże są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

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

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

**Ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania:**

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować reakcję idiosynkrazji, prowadzącą do ostrej przemijającej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy to nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii. Nie leczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazynu. W przypadku, gdy nie udaje się wyrównać 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 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).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Lit: Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadkie przypadki obserwowano również podczas stosowania z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym produktem Telhyd). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Telhyd (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, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne): jeżeli te substancje są stosowane z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić wpływ hydrochlorotiazynu 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 sól sodowa heparyny): jeżeli te substancje są stosowane z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy: Należy monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu Telhyd jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes”, w tym z niektórymi lekami przeciwarrytmicznymi (hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia „torsades de pointes”), takimi jak:

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

Glikozydy naparstnicy: Wywołana tiazdami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

#### Digoksyna

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

Inne środki 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 (produkty doustne i insulina): Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

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

Kolestyramina i kolestypol (żywice): Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i 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 należy zachować ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz 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 leczeniu dny (np. probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol): Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydów 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: Tiazidy mogą nasilać działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperiden): Mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez osłabienie perystaltyki jelit i zwolnienie tempa opróżniania żołądka.

Amantadyna: Tiazidy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

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

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża:

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). 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 Telhyd 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 ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia.

Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powodują 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 przedzręczawkowym 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 innego leczenia.

#### Karmienie piersią:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Telhyd 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 Telhyd podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Telhyd 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**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach (u mniej niż 1 na 1000 pacjentów) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

#### **Telhyd 40 mg + 12,5 mg i Telhyd 80 mg + 12,5 mg**

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i hydrochlorotiazyd, a 636 sam telmisartan, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd 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.

#### **Telhyd 80 mg + 25 mg**

Całkowita częstość występowania i rodzaj zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania produktu Telhyd o mocy 80 mg + 25 mg były porównywalne do zgłaszanych podczas stosowania produktu Telhyd o mocy 80 mg + 12,5 mg. Nie ustalono zależności częstości występowania objawów niepożądanych od dawki, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ( $p < 0,05$ ) podczas stosowania produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo - narządową. Podczas stosowania produktu Telhyd mogą wystąpić objawy niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym pojedynczo, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według następującej konwencji: 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 nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko:

Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła,  
zapalenie zatok

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

Zaostrzenie lub aktywacja tocznia  
rumieniowatego układowego<sup>1</sup>

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często:

Hipokaliemia

Rzadko:

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we  
krwi, hiponatremia

#### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:

Niepokój

Rzadko:

Depresja

#### Zaburzenia układu nerwowego

Często:

Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często:

Omdlenie, parestezja

Rzadko:

Bezsenność, zaburzenia snu

#### Zaburzenia oka

Rzadko:

Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:

Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często:

Tachykardia, zaburzenia rytmu serca

#### Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często:

Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność
Rzadko:	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie
Rzadko:	Ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wymioty, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby <sup>2</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko:	Ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Ból w klatce piersiowej
Rzadko:	Objawy grypopodobne, ból
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często:	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Rzadko:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

1: Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

2: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie *Opis wybranych działań niepożądanych*, poniżej

#### *Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach*

Działania niepożądane, o których donoszono wcześniej, dotyczące poszczególnych składników, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu Telhyd, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych produktu leczniczego.

#### Telmisartan

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

W badaniach kontrolowanych placebo, ogólna częstość występowania objawów niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) była zazwyczaj porównywalna do częstości obserwowanej w grupie placebo (43,9%).

W poniższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

#### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często:

Zakażenie górnych dróg oddechowych,  
zakażenie układu moczowego, w tym  
zapalenie pęcherza

Rzadko:

Posocznica, w tym zakończona zgonem<sup>3</sup>

#### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często:

Niedokrwistość

Rzadko:

Eozynofilia, małopłytkowość

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często:

Hiperkaliemia

Rzadko:

Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

#### Zaburzenia serca

Niezbyt często:

Bradykardia

#### Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko:

Senność

#### Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:

Kaszel

Bardzo rzadko:

Śródmiąższowa choroba płuc<sup>3</sup>

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko:

Dolegliwości żołądkowe

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko:

Wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne  
na podłożu toksycznym

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Rzadko:

Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból  
ścięgna

#### Zaburzenia nerek i układu moczowego

Niezbyt często:

Zaburzenia czynności nerek (w tym ostra  
niewydolność nerek)

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często:

Oslabienie

#### Badania diagnostyczne

Rzadko:

Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

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

### **Hydrochlorotiazyd**

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

Działania niepożądane o **nieznanej** częstości występowania związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazylu:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Nieznane:

Zapalenie ślinianki

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko:

Małopłytkowość (czasami ze skazą krwotoczną)

Nieznane:

Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznane:

Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne

Nieznane:

Niewłaściwa kontrola cukrzycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:

Hipomagnezemia

Rzadko:

Hiperkalcemia

Bardzo rzadko:

Alkalozja hipochloremiczna

Nieznane:

Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia

Zaburzenia psychiczne

Nieznane:

Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko:

Ból głowy

Nieznane:

Zawroty głowy

Zaburzenia oka

Nieznane:

Widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Zaburzenia naczyniowe

Nieznane:

Martwicze zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:

Nudności

Nieznane:	Zapalenie trzustki, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Nieznane:	Żółtaczka miąższowa, żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Nieznane:	Zespół toczeniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Nieznane:	Oslabienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Nieznane:	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek, cukromocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Nieznane:	Gorączka
Badania diagnostyczne Nieznane:	Zwiększenie stężenia triglicerydów
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Nieznane:	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

### *Opis wybranych działań niepożądanych*

#### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby.

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia takich 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, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu w Polsce.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

##### Objawy:

Najbardziej znaczące objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazylu powoduje zmniejszenie stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemię na skutek 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 naparstnicy lub pewnych leków przeciwarrytmicznych.

##### 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 produktu leczniczego i nasilenia 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 i szybko podać sole i płyny.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

Telhyd jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych substancji powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno.

Telhyd stosowany raz na dobę wywołuje skuteczne i utrzymujące się zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

##### Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT<sub>1</sub>). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznaną 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 godz. 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 chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazidu 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 powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazidu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia produktu leczniczego, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następczej dawki telmisartanu. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego (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 leków przeciwnadciśnieniowych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazidem i lizynoprylem).

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym (n=687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) z udziałem pacjentów nie reagujących na leczenie produktem złożonym o mocy 80 mg + 12,5 mg, wykazano większe o 2,7/1,6 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi w przypadku stosowania dawki 80 mg + 25 mg, w porównaniu do pacjentów, u których leczenie kontynuowano podając dawkę 80 mg + 12,5 mg. W badaniu kontrolnym (follow-up) z użyciem dawki 80 mg + 25 mg ciśnienie krwi ulegało dalszemu obniżeniu (prowadząc do całkowitego obniżenia o 11,5/9,9 mmHg; odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe).

W łącznej analizie dwóch podobnych 8-tygodniowych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których porównywano produkt złożony zawierający walsartanu i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg + 25 mg (n=2121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większe o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do



wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg + 25 mg.

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska 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 częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, z chorobą wieńcową, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA), chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią) w wywiadzie, co stanowi populację obarczoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

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

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

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie 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 częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05; p=0,22)]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI; 0,76-1,00, p=0,048)]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u 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% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.11 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 pod nagłówkiem „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

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

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

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

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem hydrochlorotiazydu wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Wpływ produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest dotychczas poznany.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry. Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 1 724 626 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).

#### Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

#### Wełnianie:

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie występuje po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobną wartość, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. 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. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu Telhyd, maksymalne stężenie hydrochlorotiazynu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazynu, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60%.

#### Dystrybucja:

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

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 nieaktywnego 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  $^{14}\text{C}$  większa część podanej dawki (> 97%) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd: jest prawie całkowicie wydalany jako niezmiennona substancja w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane jako niezmiennona substancja w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

#### Liniowość lub nieliniowość

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

Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

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

#### Płeć:

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na produkt leczniczy lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawkowania. Zanotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazylu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny wynoszącym 90 ml/min, okres półtrwania w fazie eliminacji hydrochlorotiazylu był wydłużony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 34 godziny.

#### Zaburzenia czynności wątroby:

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych dotyczących jednoczesnego podawania telmisartanu w dawce 80 mg i hydrochlorotiazylu w dawce 25 mg.

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

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

Nie zaobserwowano 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 hydrochlorotiazidem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże szerokie doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazidu u ludzi nie wykazały związku pomiędzy jego stosowaniem a częstszym występowaniem nowotworów.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Izomalt 75 : 25  
Mannitol  
Meglumina  
Powidon (K29/32)  
Potasu wodorotlenek,  
Magnezu stearynian,  
Celuloza mikrokrystaliczna,  
Wapnia wodorofosforan bezwodny,  
Kroskarmeloza sodowa,  
Żelaza tlenek, żółty (E 172).

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium. Opakowania zawierające 14, 28, 30, 56, 98 lub 100 tabletek w blisterach w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Telhyd należy przechowywać w szczelnym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek.

Tabletkę należy wyjąć z blistra tuż przed zażyciem.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**Apotex Europe B.V.**

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Holandia

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23103, 23104, 23105

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

5.04.2016

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

11.2018