

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Toptelmi HCT, 40 mg + 12,5 mg, tabletki drażowane
Toptelmi HCT, 80 mg + 12,5 mg, tabletki drażowane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 40 mg + 12,5 mg

Każda tabletki drażowana zawiera 40 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 153,4 mg laktozy

Tabletki 80 mg + 12,5 mg

Każda tabletki drażowana zawiera 80 mg telmisartanu (*Telmisartanum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazylu (*Hydrochlorothiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 306,8 mg laktozy

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki drażowane

Tabletki 40 mg + 12,5 mg

Czerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletki drażowana z wyciśniętym symbolem 40 po jednej stronie i 12,5 po drugiej stronie (12,4 mm x 6,2 mm).

Tabletki 80 mg + 12,5 mg

Biała lub prawie biała, owalna, obustronnie wypukła tabletki drażowana z wyciśniętym symbolem 80 po jednej stronie i 12,5 po drugiej stronie (15,4 mm x 8,0 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Toptelmi HCT o ustalonej dawce jest wskazany w leczeniu dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.

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 40 mg + 12,5 mg można stosować raz na dobę u pacjentów, u których

telmisartan w dawce 40 mg nie zapewnia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.

- Toptelmi HCT o mocy 80 mg + 12,5 mg można stosować raz na dobę u pacjentów, u których telmisartan w dawce 80 mg nie zapewnia odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dawka produktu Toptelmi HCT nie powinna być większa niż 40 mg + 12,5 mg raz na dobę. Stosowanie produktu leczniczego nie jest wskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby. 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.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Toptelmi HCT u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki drażowane Toptelmi HCT należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem, niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności przed i podczas stosowania produktu leczniczego

Toptelmi HCT należy przechowywać w zamkniętym blisterze, gdyż tabletki drażowane mają właściwości higroskopijne. Tabletkę należy wyjąć z opakowania bezpośrednio przed podaniem.

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).
- 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 antagonistami receptora angiotensyny II podczas ciąży. Z wyjątkiem przypadków wymagających leczenia antagonistą 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 antagonisty receptora angiotensyny II i, jeśli to wskazane, rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu Toptelmi HCT nie należy podawać pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), gdyż telmisartan wydalany jest głównie z

zółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia wątrobowego klirensu telmisartanu.

Ponadto Toptelmi HCT 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 produktu Toptelmi HCT 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

Produktu Toptelmi HCT nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), patrz punkt 4.3. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania produktu Toptelmi HCT u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Ze względu na niewielkie doświadczenie dotyczące stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazidem 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.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

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 należy wyrównać przed podaniem produktu Toptelmi HCT.

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 produktu Toptelmi HCT 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 Toptelmi HCT 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 Toptelmi HCT), 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 produktu Toptelmi HCT należy ostrożnie stosować leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas (patrz punkt 4.5).

- Hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna

Brak dowodów na to, że telmisartan z hydrochlorotiazydem zmniejsza lub zapobiega hiponatremii wywołanej przez lek moczopędny. 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 hipomagnezemia (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). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMCS 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 NMCS, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

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”.

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych antagonistów 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.

Inne

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią lub chorobą niedokrwinną 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 układuowego.

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

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą 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 z 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.

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

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 antagonistów receptora angiotensyny II, w tym produktów leczniczych zawierających telmisartan z hydrochlorotiazydem. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Toptelmi HCT (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, benzylopenicylina sodowa, kwas salicylowy i jego pochodne)

Ze względu na możliwość nasilenia przez wymienione leki wpływu hydrochlorotiazydu 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.

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 jednoczesne 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 produktu Toptelmi HCT 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 przeciwpsychotyczne (tj. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulprzyd, 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 antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (tj. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów 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 przeciwcholinergiczne (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 leczniczych 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 antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów 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 antagonistów receptora angiotensyny II, podobne ryzyko może dotyczyć całej tej grupy leków. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia antagonistą 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 antagonisty 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 antagonisty 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 antagonistów 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 przedzrzucawkowego 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

Telmisartan

Ze względu na brak dostępnych informacji o stosowaniu produktu Toptelmi HCT 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

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

W badaniach nieklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazidu 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 lub senność.

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.

W kontrolowanych, randomizowanych badaniach klinicznych 1471 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej telmisartan i hydrochlorotiazyd ($n=835$) lub sam telmisartan ($n=636$). Całkowita częstość działań niepożądanych notowanych podczas stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem w dawce 40 mg + 12,5 mg i 80 mg + 12,5 mg i podczas stosowania telmisartanu w monoterapii 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 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Zaostrzenie lub aktywacja toczenia układowego rumieniowatego ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hipokaliemia
	Rzadko	Hiperurykemia, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój
	Rzadko	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Omdlenie, parestezje
	Rzadko	Bezsennosc, 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 tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
	Rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, suchość w jamie ustnej, wzdęcia
	Rzadko	Ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból pleców, skurcze mięśni, bóle mięśni
	Rzadko	Bóle stawów, kurcze mięśni, bóle kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia wzrodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej
	Rzadko	Choroba grypopodobna, ból
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	Rzadko	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu telmisartanu z hydrochlorotiazylem do obrotu

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

Dodatkowe informacje o poszczególnych substancjach czynnych

Działania niepożądane opisane wcześniej w związku z jedną z substancji czynnych mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyl, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych tego produktu leczniczego.

Telmisartan

Działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących telmisartan i otrzymujących placebo.

W kontrolowanych placebo badaniach całkowita częstość działań niepożądanych notowanych podczas stosowania telmisartanu (41,4%) i stosowania placebo (43,9%) była zazwyczaj porównywalna. Niżej

zestawiono działania niepożądane, które notowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia tętniczego lub pacjentów w wieku co najmniej 50 lat z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza moczowego
	Rzadko	Posocznica, również zakończona zgonem ³
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperkaliemia
	Rzadko	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Kaszel
	Bardzo rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc ³
Zaburzenia żołądka i jelit	Rzadko	Odczucie dyskomfortu w żołądku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wyprysk, wysypka polekowa, wykwity skórne o podłożu toksycznym
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	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 Dalsze szczegóły – patrz niżej „Opis wybranych działań niepożądanych”

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd może spowodować lub nasilić hipowolemię, co może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (patrz punkt 4.4).

Do działań niepożądanych występujących podczas monoterapii hydrochlorotiazydem należą:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Częstość nieznana	Zapalenie ślinianki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Małopłytkowość (czasami z plamicą)
	Częstość nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	Częstość nieznana	Niedostateczna kontrola cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipomagnezemia
	Rzadko	Hiperkalcemia
	Bardzo rzadko	Zasadowica hipochloremiczna
	Częstość nieznana	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia

		równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia
Zaburzenia psychiczne	Częstość nieznana	Niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Ból głowy
	Częstość nieznana	Oszłomienie
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamkniętego kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia naczyniowe	Częstość nieznana	Martwicze zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki, odczucie dyskomfortu w żołądku
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Żółtaczką miąższowa, żółtaczką cholestatyczną
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Częstość nieznana	Oslabienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Częstość nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, glukozuria
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Częstość nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry) ⁴
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Zwiększenie stężenia triglicerydów

⁴ Dalsze szczegóły – patrz niżej „Opis wybranych działań niepożądanych”

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).

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 naporstnicy lub niektórych produktów leczniczych o działaniu przeciwartmicyjnym.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany z organizmu metodą hemodializy. 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: połączenia antagonistów angiotensyny II z lekami moczopędnymi
Kod ATC: C09DA07

Toptelmi HCT jest złożonym produktem leczniczym zawierającym antagonistę 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 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 antagonistą 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 hydrochlorotiazylu 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 hydrochlorotiazylu diureza rozpoczyna się w ciągu 2 godzin, osiągając maksimum po upływie około 4 godzin i utrzymuje się od 6 do 12 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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 następczej 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).

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.

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 pierwszorzędnego 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 pierwszorzędnego 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 przebytych udarach 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 antagonisty 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 oboma 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 hydrochlorotiazyd 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.

Wchłanianie

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.

Hydrochlorotiazyd

Po doustnym podaniu telmisartanu z hydrochlorotiazydem 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 68%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi od 0,83 do 1,14 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 ¹⁴C, 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.

Wydalanie

Telmisartan

Po dożylnym lub doustnym podaniu telmisartanu znakowanego węglem ¹⁴C 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 nieliniowość

Telmisartan

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

Hydrochlorotiazyd

Farmakokinetyka jest liniowa.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu u osób w podeszłym wieku nie różni się od stwierdzanej u pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

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

Wydalanie nerkowe nie ma udziału w klirensie telmisartanu. Skromne doświadczenie u pacjentów

z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min, średnio 50 ml/min) wskazuje, że modyfikacja dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczna. Telmisartanu nie można usunąć z organizmu metodą dializy.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek szybkość wydalania hydrochlorotiazydu jest zmniejszona. Okres półtrwania hydrochlorotiazydu 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 antagonistów receptora angiotensyny II działaniami toksycznymi były: zmniejszenie parametrów czerwonych (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 i odizolowanie grupy zwierząt. U psów obserwowano poszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uznaje się, że wymienione działania są spowodowane farmakologicznym działaniem telmisartanu.

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

Dodatkowo w tabletkach 40 mg + 12,5 mg

Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 40 mg + 12,5 mg	Pozwolenie nr 21423
Tabletki 80 mg + 12,5 mg	Pozwolenie nr 21424

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**

15.04.2022 r.