

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tezeo HCT, 80 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sorbitol (E420).

Każda tabletki zawiera 348,3 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białawe do żółtawych, owalne, obustronnie wypukłe tabletki, z wytłoczeniem „82” po jednej stronie, o wymiarach 16 mm długości i 8 mm szerokości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Tezeo HCT, 80 mg + 25 mg (zawierający 80 mg telmisartanu oraz 25 mg hydrochlorotiazydu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Tezeo HCT, 80 mg + 12,5 mg (zawierający 80 mg telmisartanu oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu) lub u osób dorosłych, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazydu podawanych osobno.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Tezeo HCT powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu leczniczego, przed zastosowaniem złożonego produktu leczniczego w ustalonej dawce. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na terapię skojarzoną.

- Tezeo HCT, 80 mg + 25 mg może być podawany raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu leczniczego Tezeo HCT 80 mg + 12,5 lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazydu podawanych osobno. Tezeo HCT jest również dostępny w dawkach 40 mg + 12,5 mg i 80 mg + 12,5 mg.

Szczególne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy podawać dawki produktu leczniczego Tezeo HCT większej niż 40 mg + 12,5 mg raz na dobę. Tezeo HCT nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tiazydowe leki moczopędne należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (gdyż hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidu);
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6);
- Zastój żółci oraz 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 TezeoHCT z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, 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 w okresie ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistami receptora angiotensyny II nie jest uważana za konieczną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności zastąpić innym leczeniem (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Tezeo HCT u pacjentów z zastojem żółci, z zaburzeniami powodującymi niedrożność dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), dlatego że telmisartan wydalany jest głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telimisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego Tezeo HCT pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczące zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki

wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

U pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Nie można stosować produktu leczniczego Tezeo HCT u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu telmisartanu i hydrochlorotiazydu u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, dlatego też zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawaniem diuretyku tiazydowego.

Zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli w diecie, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Tezeo HCT.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) 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 w przebiegu chorób nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie produktów leczniczych wpływających na ten układ było związane z wystąpieniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, oligurii lub rzadko ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny aldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie przeciwnadciśnieniowe produktami leczniczymi działającymi hamująco na układ renina-angiotensyna. Dlatego też nie zaleca się stosowania w tych przypadkach produktu leczniczego Tezeo HCT.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub mitralnej lub z przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydowym lekiem moczopędnym może zaburzać tolerancję glukozy, zaś u pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy rozważyć monitorowanie stężenia glukozy we krwi; jeśli to wskazane konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydowym lekiem moczopędnym.

Leczenie diuretykami tiazydowymi powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, jednak po zastosowaniu hydrochlorotiazydu w dawce 12,5 mg zawartego w produkcie leczniczym Tezeo HCT nie odnotowano żadnego wpływu lub wpływ ten był niewielki na ich stężenie.

U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd wystąpienie objawów związanych z hiperurykemią lub dną moczanową może zostać przyspieszone.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w surowicy powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Diuretyki tiazydowe, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe lub skurcze, męczliwość mięśni, niedociśnienie, oliguria, tachykardia oraz zaburzenia dotyczące układu pokarmowego 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, u których dochodzi do szybkiej diurezy lub u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

- Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu leczniczego Tezeo HCT, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia. Czynniki ryzyka związane z wystąpieniem hiperkaliemii obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę, chociaż nie odnotowano klinicznie istotnych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem telmisartanu i hydrochlorotiazydu. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas należy stosować z dużą ostrożnością podczas terapii produktem leczniczym Tezeo HCT (patrz punkt 4.5).

- Hiponatremia i alkalozja hipochloremiczna

Nie ma dowodów na to, że stosowanie telmisartanu i hydrochlorotiazydu zmniejsza lub zapobiega hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chlorków na ogół jest łagodny i zwykle nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia

Diuretyki tiazydowe mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Diuretyki tiazydowe powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc.

- Hipomagnezemia

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

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u osób rasy czarnej w porównaniu do osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną serca może prowadzić do zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Zgłaszano przypadki zaostrzenia lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego w wyniku stosowania diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

Opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło po zastosowaniu diuretyków tiazydowych (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia, zaleca się przerwanie podawania leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania diuretyku tiazydowego uznaje się za konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UV.

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).

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

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem może powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową krótkowzroczność i ostrą jaskrę wtórną z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagle zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym zaprzestaniu stosowania hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

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

Tezeo HCT i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Substancje pomocnicze

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera 348,3 mg sorbitolu w każdej tablecie.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym podawanym doustnie może wpływać na biodostępność innych, stosowanych jednocześnie produktów leczniczych, podawanych doustnie.

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tablecie, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 podawania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano takie przypadki przy podawaniu z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym przy stosowaniu telmisartanu i hydrochlorotiazydu). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Tezeo HCT (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, zaleca się kontrolowanie stężenia litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki nasilające wydalanie potasu, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie ze złożonym produktem leczniczym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić wpływ hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie ze złożonym produktem leczniczym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu leczniczego Tezeo HCT jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zaburzenia stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne) oraz z produktami leczniczymi mogącymi wywołać zaburzenia typu „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

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

Glikozydy naparstnicy

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

Digoksyna

Gdy telmisartan podawano jednocześnie z digoksyną zaobserwowano wzrost maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (średnio o 49%) i stężenia minimalnego (średnio o 20%). Podczas rozpoczynania leczenia, dostosowywania dawki i zaprzestawania leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny aby utrzymywać je w zakresie stężeń terapeutycznych.

Inne środki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych środków 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 dawkowania przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

Metformina

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

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami 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 pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem przemijającym. Dlatego też, takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej, a następnie 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)

Działanie amin presyjnych 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 moczanowej (np. probenecyd, sulfipyrazon i allopuryinol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawkowania leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinyprazonu. Jednoczesne podawanie diuretyku tiazydowego może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą zwiększać działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki antycholinergiczne (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zmniejszenie perystaltyki jelit i zmniejszenie współczynnika opróżniania żołądka.

Amantadyna

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększać ryzyko występowania objawów niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne (np. cyklofosamid, metotreksat)

Diuretyki tiazydowe mogą zmniejszać wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilać ich hamujące działanie na czynność szpiku.

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

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).

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano 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; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego ze stosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. Jeśli kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności zastąpić innym leczeniem.

Narażenie na działanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie leków z grupy antagonistów

receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały leki z grupy 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, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać u płodu i noworodka zaburzenia, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w obrzękach ciążowych, nadciśnieniu ciążowym i stanie przedzucawkowym z powodu ryzyka zmniejszenia objętości osocza oraz hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadko występujących sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tezeo HCT w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, zwłaszcza noworodków i dzieci przedwcześnie urodzonych, zaleca się stosowanie alternatywnego leczenia innymi lekami o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią.

Hydrochlorotiazyd przenika w niewielkiej ilości do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki diuretyków tiazydowych, wywołując silną diurezę, mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tezeo HCT podczas karmienia piersią. Jednak w przypadku gdy produkt leczniczy Tezeo HCT jest stosowany podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Tezeo HCT może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy i senność mogą czasami wystąpić w trakcie stosowania produktu leczniczego Tezeo HCT.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Całkowita częstość występowania i rodzaj działań niepożądanych w trakcie stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem 80 mg + 25 mg była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazydem 80 mg + 12,5 mg. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące istotnie statystycznie częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku stosowania skojarzenia telmisartanu i hydrochlorotiazydu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z

klasyfikacją układów i narządów. Podczas stosowania produktu leczniczego Tezeo HCT mogą wystąpić działania niepożądane, znane z wcześniejszego doświadczenia leczenia pojedynczymi substancjami stanowiącymi składniki tego leku, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem leku łączonego.

Działania niepożądane pogrupowano według częstości występowania, z zastosowaniem następującego podziału: 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 $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układowego ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hipokaliemia
	Rzadko	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Niepokój
	Rzadko	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
	Niezbyt często	Omdlenia, parestezje
	Rzadko	Bezsenna, zaburzenia snu
Zaburzenia oka	Rzadko	Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Częstoskurcz, arytmie
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Duszność
	Rzadko	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Biegunka, suchość błony śluzowej w jamie ustnej, wzdęcia
	Rzadko	Ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wymioty, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni
	Rzadko	Ból stawów, 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, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

¹: Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

²: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”.

Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, które zgłaszano wcześniej dla poszczególnych składników, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazidu, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych tego leku.

Telmisartan

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

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych przy stosowaniu telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo, była zazwyczaj porównywalna do częstości występowania u otrzymujących 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 zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza moczowego
	Rzadko	Posocznica, w tym zakończona zgonem ³
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Niedokrwistość
	Rzadko	Eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości i reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Hiperkaliemia
	Rzadko	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Bradykardia (Rzadkoskurcz)
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	Dolegliwości żołądkowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wyprysk, wykwity polekowe, wykwity skórne na 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	Osłabienie
Badania diagnostyczne	Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

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

Hydrochlorotiazyd

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

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania zgłaszane jako związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazidu:

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Nieznana	Zapalenie ślinianki
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nieznana	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Małopłytkowość (czasami występująca ze skazą krwotoczną)
	Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	Nieznana	Niewłaściwa kontrola cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipomagnezemia
	Rzadko	Hiperkalcemia
	Bardzo rzadko	Alkalozja hipochloremiczna
	Nieznana	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia
Zaburzenia psychiczne	Nieznana	Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko	Bóle głowy
	Nieznana	Uczucie pustki w głowie
Zaburzenia oka	Nieznana	Widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia naczyniowe	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
	Nieznana	Zapalenie trzustki, dolegliwości żołądkowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Żółtaczką miąższowa, żółtaczką cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nieznana	Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skórnych, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Nieznana	Oslabienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek, cukromocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	Nieznana	Zwiększenie stężenia trójglicerydów

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby, zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby i zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. W populacji japońskiej istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Posocznica

W badaniu PROfESS obserwowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w grupie leczonej telmisartanem w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Zjawisko to może być przypadkowe, ale może być też związane z obecnie nieznanym mechanizmem (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 przyczynowo-skutkowego.

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.: 22 49-21-301, fax: 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego 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 znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazylu może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) nasilenie arytmii związanej z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwarytmicznych produktów leczniczych.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany poprzez hemodializę. Pacjent powinien być ściśle monitorowany i należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie uzależnione jest od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej, na plecach, szybko podać sole i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, blokery receptora angiotensyny II (ARB) i diuretyki
Kod ATC: C09DA07

Tezeo HCT jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Tezeo HCT stosowany raz na dobę powoduje skuteczne i jednostajne zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi w całym zakresie dawek terapeutycznych.

Mechanizm działania

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT₁). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT₁, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂

oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznan 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 u człowieka. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych uwarunkowanych działaniem bradykininy.

U zdrowych ochotników telmisartan w dawce 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany działaniem angiotensyny II. Działanie hamujące utrzymuje się w ciągu 24 godziny i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego diuretyków tiazydowych nie został jeszcze w pełni poznany. Diuretyki tiazydowe wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednocześnie podawanie z telmisartanem poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, powoduje zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, zaś działanie to utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia długoterminowego. Ambulatoryjne pomiary ciśnienia krwi dowiodły, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako stosunek wartości minimalnego do maksymalnego [ang. 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 przeciwnadciśnieniowego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą (n=687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) u pacjentów nieodpowiadających na dawkę produktu złożonego 80 mg + 12,5 mg, wykazano większy o 2,7/1,6 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) efekt obniżający ciśnienie tętnicze krwi dawki 80 mg + 25 mg w porównaniu do pacjentów, u których leczenie kontynuowano za pomocą dawki 80 mg + 12,5 mg. W obserwacji będącej kontynuacją poprzedniego badania (ang. follow-up trial) 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 badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą kontrolowanych placebo w porównaniu do produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg + 25 mg (n=2121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większy o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku

do wartości wyjściowych) efekt obniżający 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 tzw. zjawiska odbicia (ang. „rebound hypertension”). W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była istotnie mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (non-inferiority) = 0,0019 z marginesem wynoszącym 1,13). Wskaźnik śmiertelności całkowitej wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zakresie drugorzędowego złożonego punktu końcowego, obejmującego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], który stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy referencyjnego badania HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu względem placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych (jak w badaniu ONTARGET) kryteriów włączenia do grupy otrzymującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawanych jako uzupełnienie standardowej terapii. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obejmującego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano natomiast korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [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).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Jednoczesne stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu liczba zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny była większa. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano istotnie częściej występowały: hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze i omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej grupie pacjentów.

W badaniu PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przeżyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy u przyjmujących telmisartan (0,70%) w porównaniu do otrzymujących placebo (0,49%) [ryzyko względne RR wyniosło 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 otrzymujących placebo (0,16%) [ryzyko względne RR wyniosło 2,07 (95% przedział ufności 1,14–3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być 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.

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. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w części "Zapobieganie chorobom układu krążenia". 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 chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wpływ złożonego produktu leczniczego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd na chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie został jeszcze 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 172462 osoby.

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

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie telmisartanu osiągnięte jest 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, zaś pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki w dawce 40 mg i o około 19% po podaniu w dawce 160 mg. Po 3 godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się w sposób istotny w osoczu.

Hydrochlorotiazyn: Po doustnym podaniu produktu leczniczego Tezeo HCT, maksymalne stężenie hydrochlorotiazynu zostaje osiągnięte po około 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 albuminami i z alfa-1-kwaśną glikoproteiną. Pozorna objętość dystrybucji telmisartanu wynosi około 500 litrów, co wskazuje na dodatkowe łączenie się z tkankami.

Hydrochlorotiazyn wiąże się z białkami osocza w 68%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83 – 1,14 l/kg.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany poprzez sprzężanie do farmakologicznie nieaktywnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki telmisartanu znakowanego węglem ^{14}C glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie biorą udziału izoenzymy cytochromu P450.

Hydrochlorotiazyn nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem ^{14}C większa część podanej dawki ($>97\%$) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedyne niewielkie ilości zostały wykryte w moczu.

Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest >1500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił >20 godzin.

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

Liniowość/nieliniowość

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

Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu do pacjentów młodszych niż 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 wzmoczonej reakcji na wartość ciśnienia krwi lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawkowania. Zanotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazidu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie nerkowe nie wpływa na klirens telmisartanu. W oparciu o niewielkie doświadczenia z pacjentami z łagodnymi do umiarkowanych 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 poprzez hemodializę. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji hydrochlorotiazidu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirens kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji hydrochlorotiazidu był zwiększony. 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 nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań przedklinicznych dotyczących złożonego produktu leczniczego w dawce 80 mg + 25 mg.

W badaniach przedklinicznych dotyczących podawania telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem w dawkach powodujących ekspozycję porównywalną 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 dobrze 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 moczniowego i kreatyniny we krwi), 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 leczniczego, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z hydrochlorotiazylem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznaczne działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

W celu uzyskania informacji dotyczących toksycznego wpływu produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyl na płód, patrz punkt 4.6.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol
Sodu wodorotlenek
Powidon 25
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Prague 10
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21649

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.01.2014

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.04.2019

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

04/2023