

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Telhycar 80 mg/12,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat de 180,50 mg. Fiecare comprimat conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate bistrat neacoperite, oblongi, biconvexe, cu un strat de culoare albă până la aproape albă și un strat de culoare roz, păstrat cu "L200". Stratul de culoare albă până la aproape albă poate conține pată de culoare roz. Lungime 16,2 mm, lățime 7,9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

Administrarea combinației în doză fixă Telhycar (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu telmisartan în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Telhycar trebuie administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Se recomandă ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înaintea trecerii la combinația în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate avea în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația fixă.

- Telhycar 80 mg/12,5 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu telmisartan 80 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza zilnică de telmisartan hidroclorotiazidă nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată. Nu este indicată administrarea Telhycar la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Tiazidele trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Telhycar la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Acest medicament nu este disponibil în concentrație de 40 mg/12,5 mg, totuși această concentrație poate fi disponibilă de la alți deținători ai autorizației de introducere pe piață.

Mod de administrare

Telhycar comprimate se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului.

Telhycar trebuie ținut în blister sigilat din cauza proprietății higroscopice a tabletelor. Tabletele trebuie extrase din blister cu puțin timp înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la oricare din substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1;
- Hipersensibilitate la alți derivați de sulfonamidă (deoarece hidroclorotiazida este un medicament derivat din sulfonamidă);
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6);
- Colestază și afecțiuni biliare obstructive;
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min);
- Hipokaliemie refractară, hipercalcemie.

Administrarea concomitentă a Telhycar cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (GFR<60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie inițiat în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este

considerată esențială, paciențele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Nu trebuie să se administreze Telhycar pacienților cu coleastăză, afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal pe cale biliară. Este de așteptat ca la acești pacienți clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus.

În plus, Telhycar trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau afecțiune hepatică în evoluție, deoarece modificări minore ale echilibrului hidro-electrolitic pot precipita coma hepatică. Nu există experiență clinică referitoare la administrarea Telhycar la pacienții cu insuficiență hepatică.

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Nu trebuie utilizat Telhycar la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Telhycar la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea telmisartan/hidroclorotiazidă este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, prin urmare se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului, creatininei și ale acidului uric. La pacienții cu insuficiență renală poate să apară azotemie asociată administrării diureticului tiazidic.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu în urma unei terapii diuretice intensive, regim alimentar cu restricție de sare, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea Telhycar.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte afecțiuni asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o afecțiune renală preexistentă, inclusiv stenoză de arteră renală), tratamentul cu alte medicamente, care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive, care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Telhycar.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Efecte metabolice și endocrine

Tratamentul cu tiazide poate să modifice toleranța la glucoză, în timp ce hipoglicemia poate să apară la pacienții cu diabet zaharat sub tratament cu insulină sau antidiabetice și tratați cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie luată în considerare monitorizarea glicemiei; atunci când este cazul poate fi necesară ajustarea dozei de insulină sau a antidiabeticelor orale. Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazide.

Tratamentul diuretic cu tiazide s-a asociat cu o creștere a valorilor concentrațiilor plasmaticice ale colesterolului și trigliceridelor; cu toate acestea, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în Telhycar s-au raportat efecte minime sau nu s-au raportat efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau se poate precipita accesul de gută.

Dezechilibre electrolitice

Trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmaticice ale electroliților la intervale adecvate, ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic.

Tiazidele, inclusiv hidroclorotiazida, pot determina dezechilibre hidro-electrolitice (inclusiv hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică). Semne care avertizează apariția dezechilibrului hidro-electrolitic sunt xerostomie, sete, astenie, letargie, somnolență, neliniște, durere sau crampe musculare, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale, cum sunt greață sau vărsături (vezi pct. 4.8).

- *Hipokaliemie*

Cu toate că poate să apară hipokaliemie în cazul utilizării diureticelor tiazidice, terapia asociată cu telmisartan poate determina reducerea hipokaliemiei induse de diuretic. Riscul de hipokaliemie este mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții care primesc un aport necorespunzător de electroliți și la pacienții care urmează un tratament concomitent cu corticosteroizi sau hormon adrenocorticotrop (ACTH) (vezi pct. 4.5).

- *Hiperkaliemie*

Invers, din cauza antagonismului dintre receptorii angiotensinei II (AT₁) și componenta telmisartan a Telhycar, poate să apară hiperkaliemia. Cu toate că, în cazul utilizării telmisartan/hidroclorotiazidă, nu s-a studiat hiperkaliemia din punct de vedere clinic, factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală și/sau insuficiența cardiacă și diabetul zaharat. Diureticele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu trebuie administrați cu precauție concomitent cu Telhycar (vezi pct. 4.5).

- *Hiponatremie și alcaloză hipocloremică*

Nu există dovezi conform cărora Telhycar ar reduce sau ar preveni hiponatremia indusă de diuretice. Deficitul de clor este în general mic și, de obicei, nu necesită tratament.

- *Hipercalcemie*

Tiazidele pot să determine scăderea excreției urinare a calciului și pot să determine o creștere ușoară și intermitentă a calcemiei, în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate fi dovada unui hiperparatiroidism latent. Trebuie întreruptă administrarea tiazidelor înainte de

efectuarea testelor pentru evaluarea funcției paratiroidiene.

- *Hipomagneziemie*

S-a demonstrat că tiazidele măresc excreția urinară a magneziului, ceea ce poate determina hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Lactoză monohidrat și sodiu

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg), adică practic "nu conține sodiu".

Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, telmisartanul este aparent mai puțin eficace ca antihipertensiv la populația ce aparține rasei de culoare, decât la cei ce aparțin altei rase, posibil din cauza prevalenței crescute a valorilor mici ale reninei la pacienții ce aparțin rasei negre.

Altele

Ca în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau ateroscleroză avansată poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Generale

Reacțiile de hipersensibilitate la hidroclorotiazidă pot să apară la pacienții cu sau fără antecedente de alergii sau de astm bronșic, dar este mai probabil să apară la cei cu astfel de antecedente. În cazul utilizării diureticelor tiazidice, inclusiv a hidroclorotiazidei, s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (vezi pct.4.8). În cazul în care apare o reacție de fotosensibilitate în cursul tratamentului se recomandă oprirea acestuia. Dacă este necesară reluarea administrării diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

Miopie acută și glaucom cu unghi închis

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, poate provoca o reacție de tip idiosincrazic, care are drept rezultat miopie acută tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea hidroclorotiazidei, în cel mai scurt timp. În cazul în care tensiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri

preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Litiu

În cazul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei s-au raportat creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniștilor receptorului angiotensinei II (inclusiv a Telhycar), s-au raportat rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și Telhycar nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, se recomandă monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

Medicamente asociate cu pierdere de potasiu și hipokaliemie (de exemplu, alte diuretice kaliuretice, laxative, corticosteroizi, ACTH, amfotericină, carbenoxolonă, penicilină G sodică, acid salicilic și derivații săi).

Dacă aceste substanțe urmează să fie prescrise concomitent cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea potasemiei. Aceste medicamente pot potența efectul hidroclorotiazidei asupra concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.4).

Medicamente care pot crește valorile potasiului sau pot induce hiperkaliemia (de ex. inhibitori ai ECA, diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu, ciclosporină sau alte medicamente, cum este heparina sodică).

Dacă aceste medicamente urmează să fie prescrise concomitent cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, se recomandă monitorizarea potasemiei. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea concentrației plasmatice a potasiului și, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt afectate de modificările concentrațiilor plasmatice ale potasiului

Se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și ECG în cazul administrării Telhycar în asociere cu aceste medicamente ale căror acțiuni sunt afectate de modificările potasemiei (de exemplu glicozide digitale, antiaritmice) și următoarele medicamente care induc torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipokaliemia fiind un factor care predispozează la apariția torsadei vârfurilor.

- antiaritmice clasa Ia (de ex. chinidină, hidrochinidină, disopiramidă)
- antiaritmice clasa III (de ex. amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă)
- unele antipsihotice (de ex. tioridazină, clorpromazină, levomepromazină, trifluoperazină, ciamemazină, sulpiridă, sultopridă, amisulpridă, tiapridă, pimozidă, haloperidol, droperidol)
- altele (de ex. bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, terfenadină, vincamină i.v.).

Glicozide digitale

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitale (vezi pct. 4.4).

Digoxina

La administrarea concomitentă a telmisartanului cu digoxină s-a observat o creștere a concentrației plasmatice maxime (49%) și a concentrației (20%). La inițierea tratamentului, ajustarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan trebuie monitorizată concentrația plasmatică a digoxinei pentru a menține

nivelul acesteia la doze terapeutice.

Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potența efectul hipotensiv al altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

Poate fi necesară ajustarea dozei medicamentului antidiabetic (vezi pct. 4.4).

Metformină

Metformina trebuie administrată cu precauție: risc de acidoză lactică indusă de o posibilă insuficiență renală funcțională determinată de hidroclorotiazidă.

Rășini - colestiramină și colestipol

Absorbția hidroclorotiazidei este scăzută în prezența rășinilor anionice schimbătoare de ioni.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (de ex. acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi) pot determina reducerea efectelor diuretice, natriuretice și a efectelor antihipertensive ale diureticelor tiazidice și a efectelor antihipertensive ale antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de ex. pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza, poate determina o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv un risc de insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, asocierea trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După inițierea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu clinic, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a determinat creșterea de 2,5 ori a valorilor ASC_{0-24} și C_{max} ale ramipril și ramiprilat. Relevanța clinică a acestor observații este necunoscută.

Amine presoare (de ex. noradrenalină) Efectul aminelor presoare poate fi scăzut.

Curarizante antidepolarizante (de ex. tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de ex. probenecid, sulfpirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea medicației uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfpirazonă. Administrarea concomitentă a tiazidelor poate crește incidența reacțiilor severe de hipersensibilitate asociate cu terapia cu alopurinol.

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea calcemiei din cauza excreției scăzute a acestuia. Dacă trebuie prescrise suplimente de calciu sau medicamente care economisesc calciul (de exemplu terapie cu vitamina D), trebuie monitorizată calcemia, iar doza de calciu trebuie ajustată corespunzător.

Beta-blocante și diazoxid

Efectul hiperglicemiant al beta-blocantelor și diazoxidului poate fi crescut de tiazide.

Medicamente anticolinergice (de ex. atropină, biperiden) pot determina creșterea biodisponibilității diureticelor tiazidice prin scăderea motilității gastro-intestinale și a vitezei de golire a stomacului.

Amantadină

Tiazidele pot determina creșterea riscului reacțiilor adverse la amantadină.

Medicamente citotoxice (de ex. ciclofosamidă, metotrexat)

Tiazidele pot determina reducerea excreției renale a medicamentelor citotoxice și pot potența efectele lor mielosupresoare.

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină.

În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, opioide sau antidepressive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Telhycar la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiat tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului al doilea de sarcină, se recomandă investigarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie monitorizați atent din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Datele provenite în urma utilizării hidroclorotiazidei la femeile gravide sunt limitate, în special în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate la animale sunt insuficiente. Hidroclorotiazida traversează placentă.

Din cauza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie fetoplacentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibrul electrolitic și trombocitopenia.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edeme gestaționale, hipertensiune arterială de sarcină sau preeclampsie, din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și hipoperfuzarea placentară, fără un efect benefic asupra evoluției afecțiunii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide, cu excepția cazurilor rare în care nu se pot utiliza alte tratamente.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Telhycar în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Telhycar și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul îngrijirii unui sugar nou-născut sau prematur.

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantități mici. Administrarea de tiazide în doze mari poate inhiba secreția de lapte prin creșterea diurezei. Telhycar nu este recomandat pentru utilizare în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează Telhycar în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului și hidroclorotiazidei asupra fertilității masculine sau feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Telhycar poate avea influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețeli sau somnolență poate apărea ocazional când luați Telhycar.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă raportată cel mai frecvent este amețea. Rar pot apărea angioedeme grave ($\geq 1/10000$ și până la $< 1/1000$). Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării Telhycar a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare a telmisartanului în monoterapie, în studii randomizate controlate, în care la 1471 pacienți randomizați le-a fost administrat concomitent telmisartan și hidroclorotiazidă (835) sau numai telmisartan (636). Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nicio corelație cu privire la sexul, vârsta sau etnia pacienților.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice și care apar mai frecvent ($p \leq 0,05$) în cazul administrării de telmisartan plus hidroclorotiazidă, decât în cazul administrării placebo, sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu Telhycar, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat în monoterapie, dar care nu au fost observate în studiile clinice.

Reacțiile adverse au fost clasificate, în ceea ce privește frecvența, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Bronșită, faringită, sinuzită	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic ¹	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipokaliemie	Mai puțin frecvente
	Hiperuricemie, hiponatremie	Rare
Tulburări psihice	Anxietate	Mai puțin frecvente
	Depresie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Sincopă, parestezie	Mai puțin frecvente
	Insomnie, tulburări ale somnului	Rare
Tulburări oculare	Tulburări ale vederii, vedere încheșată	Rare
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie, aritmie	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecvente
	Afecțiuni respiratorii (inclusiv pneumonie și edem pulmonar)	Rare
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, xerostomie, flatulență	Mai puțin frecvente
	Durere abdominală, constipație, dispepsie, vărsături, gastrită	Rare
Tulburări hepatobiliare	Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice ²	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem (de asemenea cu evoluție letală), eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză, urticarie	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgie, spasme musculare, mialgie	Mai puțin frecvente
	Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremității	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică	Mai puțin frecvente

	Afecțiuni asemănătoare gripei, durere	Rare
Investigații diagnostice	Creștere a concentrației plasmatice de acid uric	Mai puțin frecvente
	Creștere a concentrației plasmatice de creatinină și creatinfosfokinază și creștere a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice	Rare

¹: Pe baza experienței de după punerea pe piață

²: Pentru informații suplimentare, a se vedea subpct. “*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”

Informații suplimentare în legătură cu componentele individuale

Reacțiile adverse raportate anterior în legătură cu una dintre componentele individuale sunt reacții adverse potențiale și în cazul Telhycar, chiar dacă nu au fost observate în studiile clinice cu acest medicament.

Telmisartan:

Reacțiile adverse au apărut cu aceeași frecvență atât la pacienții tratați cu telmisartan cât și la cei la care s-a administrat placebo.

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartanului (41,4%) a fost de obicei comparabilă cu placebo (43,9%), în studii controlate cu placebo. Lista de mai jos a reacțiilor adverse a fost întocmită pe baza studiilor clinice la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială cu telmisartan sau la pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste, care prezentau risc de apariție a evenimentelor cardiovasculare.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție de căi respiratorii superioare, infecție de tract urinar, inclusiv cistită	Mai puțin frecvente
	Sepsis, inclusiv cu final letal ³	Rare
Tulburări hematologice și limfatic	Anemie	Mai puțin frecvente
	Eozinofilie, trombocitopenie	Rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate, reacții anafilactice	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperkaliemie	Mai puțin frecvente
	Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)	Rare
Tulburări cardiace	Bradicardie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Mai puțin frecvente
	Boală pulmonară interstițială ³	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort gastric	Rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eczemă, erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artroză, durere la nivelul tendoanelor	Rare
Tulburări renale și ale căilor	Insuficiență renală (inclusiv	Mai puțin frecvente

urinare	insuficiență renală acută)	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Scăderea concentrației de hemoglobină	Rare

³: Pentru informații suplimentare, a se vedea subpct. “Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Hidroclorotiazidă:

Hidroclorotiazida poate determina sau exacerba hipovolemia, care poate duce la dezechilibru electrolitic (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse cu frecvență necunoscută raportate în cazul utilizării hidroclorotiazidei în monoterapie includ:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Sialoadenită	Cu frecvență necunoscută
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatic	Trombocitopenie (uneori cu purpura)	Rare
	Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții anafilactice, hipersensibilitate	Cu frecvență necunoscută
Tulburări endocrine	Controlul neadecvat al diabetului zaharat	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipomagneziemie	Frecvente
	Hipercalcemia	Rare
	Alcaloza hipocloremică	Foarte rare
	Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Stare de neliniște	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Durere de cap	Rare
	Ușoară stare de confuzie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Xantopsie, miopie acută, glaucoma cu unghi închis	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Vasculită necrotizantă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
	Pancreatită, disconfort gastric	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Icter hepatocelular, icter colestatic	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Sindrom similar lupusului, reacții de fotosensibilitate,	Cu frecvență necunoscută

	vasculită cutanată, necroliză epidermică toxică, eritemul multiform	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Nefrită interstițială, insuficiență renală, glicozurie	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Creșteri ale concentrației plasmatică ale trigliceridelor	Cu frecvență necunoscută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală /tulburări hepatice în studiile cu telmisartan de după punerea pe piață au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să manifeste aceste reacții adverse.

Sepsis

În cadrul studiului PROFESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Boală pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri de boli pulmonare interstițiale din experiența de după punerea pe piață, în asociere temporală cu administrarea de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan la om sunt limitate. Nu s-a stabilit gradul în care este eliminată hidroclorotiazida prin hemodializă.

Simptome

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiune arterială și tahicardie; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, vărsături, creșteri ale concentrației creatininei serice și insuficiență renală acută. Supradozajul cu hidroclorotiazidă se asociază cu depleția electroliților (hipokaliemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipokaliemia poate determina spasme musculare și/sau aritmie accentuată, asociată cu utilizarea concomitentă de digitalice sau unele medicamente antiaritmice.

Abordare terapeutică

Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Pacientul trebuie atent monitorizat, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de timpul scurs după ingerare și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. În tratamentul supradozajului poate fi utilă administrarea cărbunelui activat. Concentrațiile plasmatică ale electroliților și creatininemia trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și i se vor administra rapid soluții hidroelectrolitice pentru refacerea volumului circulant.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de angiotensină II și diuretice. Cod ATC: C09DA07

Telhycar este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II, telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare component în parte.

Telhycar administrat o dată pe zi determină scăderi eficiente și omogene ale tensiunii arteriale în cadrul dozei terapeutice.

Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist specific al receptorilor angiotensinei II, subtipul 1 (AT₁), activ după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, având afinitate foarte mare pentru situsul său de legare de receptor la nivelul subtipului AT₁, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT₂ și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibil de suprastimulare a acestora de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan.

Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzimă care degradează, de asemenea, bradikinină. Prin urmare, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

O doză de 80 mg telmisartan, administrată la voluntari sănătoși, inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil până la 48 ore.

Hidroclorotiazida este un diuretic tiazidic. Mecanismul efectului antihipertensiv al diureticelor tiazidice nu este pe deplin cunoscut. Tiazidele afectează mecanismele reabsorbției electrolitice la nivelul tubilor renali, crescând direct excreția de sodiu și clor, în cantități aproximativ egale. Acțiunea diuretică a hidroclorotiazidei determină reducerea volumului plasmatic, crește activitatea reninei plasmatică, creștesecreția de aldosteron, crescând în consecință pierderea urinară de potasiu și bicarbonat și scăderea concentrației plasmatică a potasiului. Administrarea în asociere cu telmisartanul tinde să inverseze pierderea de potasiu asociată cu aceste diuretice, probabil prin blocarea sistemului

renină-angiotensină-aldosteron. În cazul hidroclorotiazidei, debutul diurezei are loc în 2 ore, iar efectul maxim are loc la circa 4 ore, acțiunea persistând aproximativ 6-12 ore.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul hipertensiunii esențiale

După administrarea primei doze de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decursul a 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4-8 săptămâni după inițierea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin măsurătorile efectuate în momentul efectului maxim și imediat înainte de administrarea dozei următoare (prin raportul dintre concentrația plasmatică înaintea administrării dozei următoare și concentrația plasmatică maximă care se menține constant peste 80 % pentru doze de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo).

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică, fără a afecta frecvența cardiacă. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni arteriale de rebound.

Incidența tusei seci a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenția cardiovasculară

Studiul ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale asocierii dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, accident vascular ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II cu afectare diagnosticată a organelor țintă (de ex. retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau asocierea dintre telmisartan 80 mg și ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea criteriului de evaluare primar compus constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Rata de risc pentru telmisartan comparativ cu ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13). Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienți tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criteriile de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența criteriului de evaluare primar compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu rată de risc de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește criteriile de evaluare secundare compuse prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (rata de risc 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și angioedemul au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril. Combinația în doză fixă dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația în doză fixă. Prin urmare, nu este recomandată administrarea asocierii dintre telmisartan și ramipril la această grupă de pacienți.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” (PRoFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici care au prezentat recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan de 0,70 % comparativ cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care utilizau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsisului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. Pentru mai multe detalii vezi mai sus “Prevenție cardiovasculară”.

VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala

cardiovasculară sau renală) a fost un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele.

Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Studiile epidemiologice au arătat că tratamentul de lungă durată cu hidroclorotiazidă reduce riscul mortalității și morbidității cardiovasculare.

Nu se cunosc până în prezent efectele combinației în doză fixă de telmisartan/hidroclorotiazidă (HCTZ) asupra mortalității și morbidității cardiovasculare.

Cancer cutanat de tip non-melanom

Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (Î 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de hidroclorotiazidă și telmisartan nu pare să afecteze farmacocinetica niciuneia dintre substanțe.

Absorbție

Telmisartan: După administrare orală concentrațiile maxime de telmisartan se ating în 0,5-1,5 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută pentru telmisartan administrat în doze de 40 mg și 160 mg a fost de 42 %, respectiv 58 %. Alimentele reduc ușor biodisponibilitatea telmisartanului, determinând reducerea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) cu aproximativ 6 %, pentru un comprimat de 40 mg și cu aproximativ 19 %, la o doză de 160 mg. La 3 ore de la administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente. Este probabil ca mica reducere a ASC să nu determine o scădere a eficacității terapeutice. După administrări repetate, telmisartanul nu se acumulează semnificativ în plasmă.

Hidroclorotiazidă: După administrarea orală de Telhycar, concentrațiile maxime de hidroclorotiazidă se ating în aproximativ 1-3 ore de la administrare. Pe baza excreției renale cumulative a hidroclorotiazidei, biodisponibilitatea absolută a fost de aproximativ 60 %.

Distribuție

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție pentru telmisartan este de aproximativ 500 l, indicând o legătură tisulară suplimentară.

Hidroclorotiazida se leagă în proporție de 68 % de proteinele plasmatice și volumul său aparent de distribuție

este de 0,83-1,14 l/kg.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin glucuroconjugare, formând acilglucuronid, produs inactiv din punct de vedere farmacologic. Glucuronidul produsului inițial este singurul metabolit care a fost identificat la om. După o singură doză de telmisartan marcat ¹⁴C, glucuronidul reprezintă 11 % din radioactivitatea măsurată în plasmă. Izoenzimele citocromului P450 nu sunt implicate în metabolizarea telmisartanului.

La om, hidroclorotiazida nu este metabolizată în organism.

Eliminare

Telmisartan: după administrare intravenoasă sau după administrare orală a telmisartanului marcat ¹⁴C, cea mai mare parte din doza administrată (> 97 %) a fost eliminată în materiile fecale, prin intermediul excreției biliare. În urină au fost decelate doar cantități mici. Clearance-ul plasmatic total al telmisartanului după administrare orală este >1500 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost >20 ore.

Hidroclorotiazida este eliminată aproape în totalitate ca substanță nemodificată prin urină. Aproximativ 60% din doza orală se elimină într-un interval de 48 ore. Clearance-ul renal este de aproximativ 250-300 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei este de 10-15 ore.

Liniaritate/non-liniaritate

Telmisartan: Farmacocinetica telmisartanului administrată oral nu este liniară față de dozele din 20 - 160 mg cu creșteri mai mari decât proporționale ale concentrațiilor plasmatice (C_{max} și ASC) cu doze crescânde.

Hidroclorotiazida prezintă o farmacocinetică liniară.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei cu vârsta sub 65 ani.

Sex

Concentrațiile plasmatice de telmisartan sunt, în general, de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Însă, în studiile clinice, nu s-au constatat creșteri semnificative ale răspunsului tensiunii arteriale sau a frecvenței hipotensiunii arteriale ortostatice la femei. Nu este necesară ajustarea dozei. A existat o tendință către concentrații plasmatice mai mari ale hidroclorotiazidei la femei decât la bărbați. Acest fapt un este considerat ca având relevanță clinică.

Insuficiență renală

Excreția renală nu contribuie la clearance-ul telmisartanului. Pe baza experienței modeste dobândite la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance al creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Telmisartanul nu este eliminat din sânge prin hemodializă. La pacienți cu afectare renală, rata eliminării hidroclorotiazidei este redusă. Într-un studiu tipic la pacienți cu un clearance mediu al creatininei de 90 ml/min, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a hidroclorotiazidei a fost mărit. La pacienți anurici, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 34 ore.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienți cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute de până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice de siguranță anterioare, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și hidroclorotiazidă, la șobolani și câini normotensivi, la doze care determină expunere comparabilă cu cea determinată de dozele situate în intervalul terapeutic clinic nu au avut ca rezultat date suplimentare celor care s-au observat după administrarea individuală a fiecărei substanțe. Datele de toxicologie observate par a nu avea nicio relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât și pentru antagoniștii ai receptorilor angiotensinei II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale ureei și creatininei în sânge), creșterea activității reninei plasmatică, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de sare pe cale orală și găzduirea animalelor în grup. La câine, s-au observat dilatare și atrofi tubulară renală. Se consideră că aceste modificări sunt cauzate de activitatea farmacologică a telmisartanului.

Nu a fost evidențiat un efect teratogen clar, cu toate acestea, la concentrații toxice ale dozelor de telmisartan au fost observate efecte asupra dezvoltării postnatale a puilor, cum sunt greutate corporală mai scăzută și deschidere întârziată a ochilor.

În studiile *in vitro* nu s-au evidențiat pentru telmisartan efecte mutagene și activitate clastogenă relevantă, iar la șobolani și șoareci nu s-au evidențiat efecte carcinogene. Studiile cu hidroclorotiazidă au arătat dovezi echivoce pentru efecte genotoxice sau carcinogene, în cadrul unor modele experimentale. Cu toate acestea, experiența vastă pentru administrarea de hidroclorotiazidă la om nu a dovedit o asociere între utilizarea acesteia și creșterea frecvenței neoplasmelor.

Pentru potențialul toxic fetal al combinației în doză fixă telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct.4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat (Granulac 200)
Stearat de magneziu
Meglumină
Povidonă 25
Hidroxid de sodiu
Manitol (Pearlitol SD 200)
Stearil fumaratul de sodiu
Amestec colorant PB-24880 roz

Compoziția de Amestec colorant 24880 roz

Lactoză monohidrat
Oxid de fier roșu (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se lăsa la îndemâna copiilor.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere oPA-Al-PVC/Al.

Ambalajul conține 28 sau 30 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swyssi AG,
14 Lyoner Strasse,
60528 Frankfurt am Main,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11599/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019