

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate

Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol (E420).

Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate: Fiecare comprimat conține sorbitol 348,3 mg.

Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimate: Fiecare comprimat conține sorbitol 348,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct.6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

<Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate>

Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare aproape albă până la gălbui, gravate cu „81” pe una din fețe, cu lungimea de 16,5 mm și lățimea de 8,3 mm.

Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimate: Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare aproape albă până la gălbui, gravate cu „82” pe una din fețe, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale.

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

Administrarea combinației în doză fixă Tezeo HCT (80 mg telmisartan/25 mg hidroclorotiazidă) este indicată la adulți a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu un tratament cu Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate (80 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazidă) sau la adulți care au fost stabiliți anterior cu un tratament cu telmisartan și hidroclorotiazidă administrate separat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tezeo HCT trebuie administrat la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat în urma administrării de telmisartan în monoterapie. Este recomandată ajustarea dozei individuale pentru fiecare din cele două componente înaintea trecerii la combinația în doză fixă. Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, poate fi avută în vedere trecerea directă de la monoterapie la combinația în doză fixă.

Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate: Tezeo HCT 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 în monoterapie. Tezeo HCT este, de asemenea, disponibil la doza 80 mg/25 mg.

Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimate: Tezeo HCT 80 mg/25 mg poate fi administrat o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu un tratament cu Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate sau la pacienți care au fost stabiliți anterior cu un tratament cu telmisartan și hidroclorotiazidă administrate separat. Tezeo HCT este, de asemenea, disponibil la doza 80 mg/12,5 mg.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Este recomandată monitorizarea periodică a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, doza nu trebuie să depășească 40 mg/12,5 mg o dată pe zi. Nu este indicată administrarea Tezeo HCT 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 Tezeo HCT la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele Tezeo HCT se administrează oral, o dată pe zi, cu lichid, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la 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).
- Hipopotasemie refractară, hipercalcemie.
- Administrarea concomitentă a Tezeo HCT cu medicamente ce conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73m²) (vezi pct 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARAI) nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu ARAII 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 ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Nu trebuie să se administreze Tezeo HCT pacienților cu colestază, 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, Tezeo HCT 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 telmisartan/hidroclorotiazidă 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

Tezeo HCT nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.3). Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/hidroclorotiazidă la pacienții cu transplant renal recent. Experiența referitoare la administrarea unei combinații de telmisartan cu hidroclorotiazidă este modestă la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, prin urmare este recomandată 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 din cauza unui tratament diuretic intensiv, restricție de sare din dietă, diaree sau vărsături, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea Tezeo HCT.

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului este asociată cu incidența crescută a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și afectării 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 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 este recomandată utilizarea Tezeo HCT.

Stenoză de valvă aortică și de valvă mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție specială la pacienții cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau de 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 indicată, poate fi necesară modificarea 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 plasmatice ale colesterolului și trigliceridelor; cu toate acestea, în cazul administrării dozei de 12,5 mg conținută în Tezeo HCT, au fost raportate efecte minime sau nu au fost raportate efecte. La unii pacienți tratați cu tiazide poate să apară hiperuricemie sau poate fi precipitat atacul de gută.

Dezechilibre electrolitice

Ca în cazul tuturor pacienților care urmează tratament diuretic, trebuie efectuate determinări ale concentrațiilor plasmatice ale electroliților la intervale adecvate.

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

- Hipopotasemie

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

- Hiperpotasemie

Invers, din cauza antagonizării la nivelul receptorilor angiotensinei II (AT1) prin componenta telmisartan a Tezeo HCT, poate să apară hiperpotasemia. Cu toate că, în cazul utilizării telmisartan/hidroclorotiazidă, nu s-a evidențiat hiperpotasemie clinic semnificativă, factorii de risc pentru apariția hiperpotasemiei 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 împreună cu Tezeo HCT (vezi pct. 4.5).

- Hiponatremie și alcaloză hipocloremică

Nu există dovezi conform cărora telmisartan/hidroclorotiazidă 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. Administrarea tiazidelor trebuie întreruptă 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).

Diferențe etnice

După cum s-a observat în cazul utilizării tuturor ARA II, telmisartanul este aparent mai puțin eficace ca antihipertensiv la populația ce aparține rasei negre, decât la cei care aparțin altei rase, posibil din cauza prevalenței crescute a concentrațiilor mici ale reninei la pacienții hipertensivi 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, a fost raportată exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice (a se vedea 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, este recomandată protejarea suprafețelor expuse la soare sau radiații UVA artificiale.

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).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis

Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, poate provoca o reacție de tip idiosincrazic, care are drept rezultat efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie 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 posibil. În cazul în care presiunea 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.

Acest medicament conține o substanță activă, hidroclorotiazida, care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri grave foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemele pulmonare apar de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune. Dacă se suspectează

diagnosticul de ARDS, trebuie retras Tezeo HCT și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Excipienți

Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate: acest medicament conține sorbitol 348,3 mg în fiecare comprimat.

Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimate: acest medicament conține sorbitol 348,3 mg în fiecare comprimat.

Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul de sorbitol (sau fructoză) în alimentație.

Conținutul de sorbitol din medicamente pentru administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală utilizate concomitent.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia/să le fie administrat acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

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 au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și ale toxicității acestuia. De asemenea, în cazul utilizării antagoniștilor receptorului angiotensinei II (inclusiv de o combinație de telmisartan cu hidroclorotiazidă), au fost raportate rareori astfel de cazuri. Administrarea în asociere de litiu și Tezeo HCT nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere se dovedește esențială, este recomandată monitorizarea cu atenție a concentrației plasmatice a litiului în timpul utilizării concomitente.

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

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

Medicamente care pot crește potasemia sau pot induce hiperpotasemie (de exemplu, inhibitorii ACE, 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 împreună cu asocierea hidroclorotiazidă-telmisartan, este recomandată monitorizarea potasemiei. Pe baza experienței privind utilizarea altor medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină, utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus poate determina creșterea potasemiei și, prin urmare, nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Medicamente care sunt influențate de modificările concentrațiilor plasmatice ale potasiului

Este recomandată monitorizarea periodică a potasemiei și ECG în cazul administrării Tezeo HCT în asociere cu aceste medicamente ale căror acțiuni sunt influențate de modificările potasemiei (de exemplu, glicozide digitale, antiaritmice) și următoarele medicamente care pot produce torsada vârfurilor (care includ unele antiaritmice), hipopotasemia fiind un factor care predispune la apariția torsadei vârfurilor.

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

Glicozide digitalice

Hipopotasemia sau hipomagneziemia induse de tiazidă favorizează apariția aritmiei determinată de digitalice (vezi pct. 4.4).

Digoxina

Atunci când telmisartanul a fost administrat concomitent cu digoxina s-a observat creșterea valorii mediane a vârfului de concentrație plasmatică a digoxinei (49%) și a concentrației minime a acesteia (20%). În timpul inițierii, ajustării dozelor și a întreruperii tratamentului cu telmisartan, concentrația plasmatică a digoxinei trebuie monitorizată pentru a fi menținută în intervalul terapeutic.

Alte medicamente antihipertensive

Telmisartanul poate potența efectul hipotensor 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 aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (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 exemplu, acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselective) 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 exemplu, 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. Ca urmare, combinația trebuie administrată cu atenție, în special la vârstnici. După începerea tratamentului asociat 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 vasoconstrictoare (de exemplu, noradrenalină)

Efectul aminelor vasoconstrictoare poate fi scăzut.

Curarizante antidepolarizante (de exemplu, tubocurarină)

Efectul curarizantelor antidepolarizante poate fi potențat de hidroclorotiazidă.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei (de exemplu, probenecid, sulfipirazonă și alopurinol)

Poate fi necesară ajustarea tratamentului cu uricozurice, deoarece hidroclorotiazida poate crește concentrația plasmatică a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau sulfipirazonă. Administrarea în asociere cu tiazide poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la 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, tratamentul 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.

Anticolinergice (de exemplu, 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 exemplu, ciclofosfamidă, 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 hipotensoare ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină. În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, hipnotice sau antidepresive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu ARAII nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).
Tratamentul cu ARAII 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 unei combinații de telmisartan cu hidroclorotiazidă 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 ARAII, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu ARAII este considerată esențială, pacienților care intenționează să rămână gravide trebuie să li se schimbe tratamentul cu 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 ARAII trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu ARA 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, hiperpotasemie). (Vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la ARAII a apărut din perioada trimestrului al doilea de sarcină, este recomandată investigarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții ale căror mame au luat ARA II trebuie ținuti sub atentă observație 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 placenta. Din cauza mecanismului farmacologic de acțiune al hidroclorotiazidei, utilizarea ei în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină poate compromite gradul de perfuzie feto-placentară și poate produce efecte fetale și neonatale cum sunt icterul, tulburările de echilibru 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 hipoperfuzare 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 telmisartan/hidroclorotiazidă în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tezeo HCT și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil 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. Nu este recomandată utilizarea Tezeo HCT în timpul alăptării. În cazul în care se utilizează Tezeo HCT în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la cele mai mici valori posibile.

Fertilitatea

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

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

Tezeo HCT poate influența abilitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amețeala sau somnolența poate să apară ocazional în timpul tratamentului cu Tezeo HCT.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacția adversă raportată cel mai frecvent este amețeala. Cu frecvență rară pot apare angioedeme grave ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Tezeo HCT 80 mg/12,5 mg comprimate: Incidența generală a reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartan/hidroclorotiazidă a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare numai a telmisartanului, în studii randomizate controlate, în care la 1471 pacienți randomizați le-au fost administrate telmisartan plus hidroclorotiazidă (835) sau numai telmisartan (636). Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nici o corelație cu privire la sexul, vârsta sau rasa pacienților.

Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimate: Incidența generală și structura reacțiilor adverse raportate în cazul administrării telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg a fost comparabilă cu cea raportată în caz de administrare a telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/12,5 mg. Nu s-a stabilit o legătură între reacțiile adverse și doză și nu s-a constatat nici o corelație cu privire la sexul, vârsta sau rasa 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, funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. În timpul tratamentului cu Tezeo HCT, pot să apară reacțiile adverse cunoscute în cazul fiecărui component administrat singur, 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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Rare	Bronșită, faringită, sinuzită
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Hipotasemie
	Rare	Hiperuricemie, hiponatriemie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Anxietate
	Rare	Depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Sincopă, parestezie
	Rare	Insomnie, tulburări ale somnului
Tulburări oculare	Rare	Tulburări de vedere, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie, aritmie
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee
	Rare	Afecțiuni respiratorii (inclusiv pneumonie și edem pulmonar)
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Diaree, xerostomie, flatulență
	Rare	Durere abdominală, constipație, dispepsie, vărsături, gastrită
Tulburări hepatobiliare	Rare	Funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice ²
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Angioedem (de asemenea, cu evoluție letală), eritem, prurit, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Durere de spate, spasme musculare, mialgie
	Rare	Artralgie, crampe musculare, durere la nivelul extremităților
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Durere în piept
	Rare	Afecțiune asemănătoare gripei, durere
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creșterea uricemiei
	Rare	Creșterea creatininemiei, creșterea concentrației creatinfosfokinazei în sânge, creșterea concentrațiilor

		plasmatică ale enzimelor hepatice
--	--	-----------------------------------

¹: Pe baza experienței de după punerea pe piață

²: Pentru informații suplimentare, a se vedea sub-punctul *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 Tezeo HCT, 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 tratați cu 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 de mai jos 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.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecție de căi respiratorii superioare, infecție de tract urinar, inclusiv cistită
	Rare	Sepsis inclusiv cu final letal ³
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Anemie
	Rare	Eozinofilie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate, reacții anafilactice
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Hiperpotasemie
	Rare	Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Bradicardie
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Somnolență
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Tuse
	Foarte rare	Boală pulmonară interstițială ³
Tulburări gastro-intestinale	Rare	Tulburări gastrice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Rare	Eczemă, erupție cutanată provocată de medicament, erupție cutanată toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rare	Artroză, durere la nivelul tendoanelor
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Astenie
Investigații diagnostice	Rare	Scăderea concentrației de hemoglobină din sânge

³Pentru informații suplimentare, a se vedea subpunctul “*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:

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Cu frecvență necunoscută	Sialadenită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Cu frecvență necunoscută	Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Trombocitopenie (uneori cu purpura)
	Cu frecvență necunoscută	Anemie aplastică, anemie hemolitică, depresia măduvei osoase, leucopenie, neutropenie, agranulocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactice, hipersensibilitate
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Control inadecvat al diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipomagneziemie
	Rare	Hipercalcemie
	Foarte rare	Alcaloză hipocloremică
	Cu frecvență necunoscută	Anorexie, pierderea apetitului alimentar, dezechilibru electrolitic, hipercolesterolemie, hiperglicemie, hipovolemie
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută	Stare de neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	Rare	Cefalee
	Cu frecvență necunoscută	Ușoară stare de confuzie
Tulburări oculare	Cu frecvență necunoscută	Xantopsie, miopie acută, glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Vasculită necrozantă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	Sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi punctul 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață
	Cu frecvență necunoscută	Pancreatită, tulburări gastrice
Tulburări hepatobiliare	Cu frecvență necunoscută	Icter hepatocelular, icter colestatic
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Cu frecvență necunoscută	Sindrom asemănător lupusului, reacții de fotosensibilitate, vasculită cutanată, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	Slăbiciune
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cu frecvență necunoscută	Nefrită interstițială, disfuncție renală, glicozurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	Febră

Investigații diagnostice	Cu frecvență necunoscută	Creșteri ale concentrației plasmatice ale trigliceridelor
---------------------------------	--------------------------	---

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală /tulburări hepatice din experiența după punerea pe piață cu telmisartan 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 administrare 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La om, datele disponibile despre supradozajul cu telmisartan sunt limitate. Nu a fost stabilit gradul în care hidroclorotiazida este eliminată 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 (hipopotasemie, hipocloremie) și hipovolemie rezultând din diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome de supradozaj sunt greața și somnolența. Hipopotasemia poate determina spasme musculare și/sau accentuarea aritmiei, asociată cu utilizarea concomitentă de digitale sau unele medicamente antiaritmice.

Abordare terapeutică

Telmisartanul nu este îndepărtat prin hemodializă. Pacienții trebuie monitorizați atent, 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 de cărbune activat. Concentrațiile plasmatice 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

Grupă farmacoterapeutică: Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină, antagoniști de angiotensină II și diuretice, Codul ATC: C09DA07

Tezeo HCT este o asociere dintre un antagonist al receptorilor angiotensinei II (ARA II), telmisartan și un diuretic tiazidic, hidroclorotiazidă. Asocierea acestora are un efect antihipertensiv aditiv, reducând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă în parte. Tezeo HCT administrat o dată pe zi determină scăderi eficace și omogene ale tensiunii arteriale în cadrul dozelor 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, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartan nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartan 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, crește secreția 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 administrarea acestor 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.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul hipertensiunii arteriale 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 începerea tratamentului și se menține pe parcursul tratamentului 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 pulsului. 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).

<Informații în plus, care să fie incluse pentru asocierea de doze 80 mg/25 mg:>

Într-un studiu clinic, controlat, dublu orb (n= 687 pacienți evaluați pentru eficacitate) în grupul care nu răspunde la asocierea 80 mg/12,5 mg, a fost demonstrat un efect crescut de scădere a tensiunii arteriale, produs de asocierea 80 mg/25 mg prin comparație cu grupul care a continuat tratamentul cu asocierea 80 mg/12,5 mg, și anume de 2,7/1,6 mm Hg (tensiunea arterială sistolică/tensiunea arterială diastolică) (diferența reprezintă modificările mediei ajustate față de valorile inițiale). Într-un studiu clinic de urmărire în care a fost utilizată asocierea 80 mg/25 mg, tensiunea arterială a fost mult mai scăzută (rezultând o scădere totală de 11,5/9,9 mm Hg (tensiunea arterială sistolică/tensiunea arterială diastolică)).

Într-o analiză coroborată de date din două studii clinice similare, dublu orb, placebo controlate, cu durata de 8 săptămâni comparativ cu valsartan/hidroclorotiazidă 160 mg/25 mg (n=2121 pacienți evaluați pentru eficacitate) a fost demonstrat un efect semnificativ mai mare de scădere a tensiunii arteriale de 2,2/1,2 mm Hg (tensiunea arterială sistolică/tensiunea arterială diastolică) (diferența reprezintă modificările mediei ajustate față de valorile inițiale) în favoarea combinației telmisartan/hidroclorotiazidă 80 mg/25 mg.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Prevenție cardiovasculară

Studiul 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) 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 coronariană, accident vascular cerebral, AIT, boală arterială periferică sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor țintă (de exemplu, retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă o populație cu risc pentru evenimente cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul din următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576) sau o asociere între telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n=8502) și au fost urmăriți o perioadă medie de 4,5 ani.

Telmisartanul a demonstrat un efect similar cu al ramiprilului în ceea ce privește reducerea incidenței componentelor criteriului principal de evaluare, compus din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal, accidentul vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului principal de evaluare a fost similară în grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și în cel tratat cu ramipril (16,5%). Riscul relativ pentru telmisartan, comparativ cu ramiprilul, a fost de 1,01 (Î 97,5% 0,93 -1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019, cu o limită de 1,13). Rata mortalității din orice cauză a fost de 11,6% la pacienții tratați cu telmisartan și, respectiv, de 11,8% la pacienții tratați cu ramipril.

S-a evidențiat că eficacitatea telmisartanului este similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește criteriul de evaluare secundar pre-specificat de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic neletal și accident vascular cerebral neletal [0,99 (Î 97,5% 0,90-1,08), p (non-inferioritate) = 0,0004], acesta fiind criteriul principal de evaluare în studiul de referință HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study/Studiu de evaluare al prevenției evenimentelor cardiace), care a investigat efectul ramiprilului, comparativ cu placebo.

În studiul TRANSCEND, pacienți intoleranți la IECA care, altfel, aveau criterii de includere similare cu cele din studiul ONTARGET, au fost randomizați în grupuri la care s-a administrat telmisartan

80 mg (n=2954) sau placebo (n=2972), ambele medicamente fiind adăugate tratamentului standard. Perioada medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește incidența criteriului de evaluare principal compus (deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) [15,7% în grupul tratat cu telmisartan și 17,0% în grupul la care s-a administrat placebo, cu un risc relativ de 0,92 (Î 95% 0,81–1,05, p = 0,22)]. S-a evidențiat beneficiul telmisartanului, comparativ cu placebo, în ceea ce privește obiectivul final secundar pre-specificat compus din decesul din cauze cardiovasculare, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (Î 95% 0,76–1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară (risc relativ 1,03, Î 95% 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și angioedemul au fost raportate mai puțin frecvent decât la pacienții tratați cu ramipril, în timp ce hipotensiunea arterială a fost raportată mai frecvent pentru telmisartan.

Asocierea dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea din cauze cardiovasculare și mortalitatea din orice cauză au fost numerice mai mari pentru asocierea celor două medicamente. În plus, incidența apariției hiperkaliemiei, insuficienței renale, hipotensiunii arteriale și a sincopelor a fost mai mare în grupul tratat cu asocierea celor două medicamente. Prin urmare, nu se recomandă 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 accident vascular cerebral a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului 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 li s-a administrat 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 sepsis-ului 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 majore, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiul global privind administrarea continuă a telmisartan în monoterapie și în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Nefropatia diabetică Veterans Affairs)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui blocant al receptorilor de angiotensină II. ONTARGET este 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 informații mai detaliate, vezi mai sus la pct. „Prevenție cardiovasculară”. VA NEPHRON-D este 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/Studiul privind aliskiren administrat pentru tratarea diabetului zaharat de tip 2, utilizând criterii de evaluare finale cardiovasculare și privind afectarea renală) este 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. Decesele din cauze cardiovasculare și accident vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului

în care s-a administrat placebo, evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) fiind 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 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 constatat 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 ($\sim 25\,000$ mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare ($\sim 100\,000$ mg) (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu telmisartan / hidroclorotiazidă la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

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 sunt atinse 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 %, pentru 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 reducerea modestă 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 Tezeo HCT, 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 legare 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 glucuronoconjugare, 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 ^{14}C , 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 ^{14}C , 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 pe cale urinară. Aproximativ 60 % din doza orală se elimină ca substanță nemodificată 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.

Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica telmisartanului administrat oral nu este lineară în cazul administrării dozelor cuprinse între 20 - 160 mg, cu creșteri disproporționale ale concentrației plasmatice ($C_{\max}$ și ASC), în cazul creșterii dozelor.

Hidroclorotiazida prezintă farmacocinetică lineară.

Vârstnici

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

Sex

Concentrațiile plasmatice de telmisartan sunt în general de 2-3 ori mai mari la femei decât la bărbați. Cu toate acestea, 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 nu 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-ul creatininei de 30-60 ml/min, media de aproximativ 50 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Telmisartan 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

<Tezeo HCT 80 mg/25 mg comprimate:>

Nu s-au efectuat studii preclinice suplimentare cu medicamentul care conține asocierea în doză fixă 80 mg/25 mg.

În studiile preclinice de siguranță, efectuate prin administrarea asociată de telmisartan și hidroclorotiazidă, la șobolani și câini normotensivi, 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 nici o relevanță pentru tratamentul la om.

De asemenea, datele de toxicologie, bine cunoscute din studiile preclinice, atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât și pentru ARA II, au fost: reducere a parametrilor eritrocitari (număr eritrocite, hemoglobină, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale ureei și creatininei în sânge), creșterea activității reninice plasmatice, hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare și leziuni ale mucoasei gastrice. Leziunile gastrice pot fi prevenite/ameliorate prin administrarea suplimentară de sare pe cale orală și adăpostirea în grupuri a animalelor. La câine, s-au observat dilatare și atrofie 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 post-natale 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 nici activitate clastogenă relevantă, iar la șobolan și șoarece 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 telmisartan/hidroclorotiazidă, vezi pct. 4.6.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol
Hidroxid de sodiu
Povidonă 25
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al.
Mărimi de ambalaj: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 comprimate
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11251/2018/01-07

11252/2018/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022