

CHARAKTERYSTYKA RODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 80 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazylu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 270,50 mg izomaltu 75:25

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyl w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 80 mg + 12,5 mg lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazylu podawanych osobno.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex powinien być przyjmowany przez pacjentów, u których nadciśnienie nie jest dostatecznie kontrolowane samym telmisartanem. Zaleca się indywidualne dostosowanie dawki każdego ze składników produktu, przed zastosowaniem ustalonej dawki produktu złożonego. Jeśli uzna się to za klinicznie odpowiednie, może być rozważona bezpośrednia zmiana z monoterapii na terapię skojarzoną.

- Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 80 mg + 25 mg może być podawany raz dziennie pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 80 mg + 12,5 mg lub u pacjentów którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazylu podawanych osobno.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek:

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

Zaburzenia czynności wątroby:

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, nie należy przekraczać dawki Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 40 mg + 12,5 mg raz na dobę. Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazydy powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Produkt Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex tabletki należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

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

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex należy przechowywać w szczelnym blisterze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletkę należy wyjąć z blistera tuż przed zażyciem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1).
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonoamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

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

Zaburzenia czynności wątroby:

Ponieważ telmisartan jest eliminowany z żółcią, Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex nie powinien być stosowany u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą przyspieszyć wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania telmisartanu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe:

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki:

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Nie ma doświadczeń, jeżeli chodzi o stosowanie produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex u chorych we wczesnym okresie po przeszczepie nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się monitorowanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej:

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u chorych ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego i (lub) ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex.

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

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

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

U chorych, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub w przebiegu chorób nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko, z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm:

Chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca:

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny:

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą może zaistnieć potrzeba dostosowania dawki insuliny lub doustnych środków zmniejszających stężenie glukozy. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w preparacie Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd wystąpienie objawów związanych z hiperurykemią lub dną moczanową może zostać przyspieszone.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej:

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, okresowe monitorowanie stężenia elektrolitów w osoczu powinno być wykonywane w odpowiednich odstępach czasu. Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe, skurcze, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

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

- Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, na receptor angiotensyny II (AT1) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, czynniki ryzyka związane z jej wystąpieniem obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas, powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii produktem Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex (patrz punkt 4.5).

- Hiponatremia i alkalozja hipochloremiczna

Nie ma dowodów na to, aby Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex zmniejszał lub zapobiegał hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chlorków na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia

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

- **Hipomagnezemia**

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

Izomalt:

Produkt zawiera izomalt. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy i (lub) rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować produktu.

Różnice etniczne:

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w leczeniu nadciśnienia u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Inne:

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiopatią niedokrwinną lub z chorobą niedokrwinną serca może spowodować zawał serca lub udar.

Informacje ogólne:

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednakże takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem.

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

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

Ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować swoiste reakcje prowadzące do ostrej przejściowej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit: Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano przypadki z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide

Apotex (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić działanie hydrochlorotiazylu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze takie jak sól sodowa heparyny): jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy: Należy okresowo monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex jednocześnie: z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwwarytmiczne); z lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwwarytmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

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

Glikozydy naparstnicy: Wywołana tiazydami hipokaliemia lub hipomagnezemia sprzyja powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

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

Inne środki przeciwnadciśnieniowe: Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty doustne i insulina): Może być konieczne dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych (patrz punkt 4.4).

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

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne: NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Aminy presyjne (np. noradrenalina): ich działanie może być osłabione.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez hydrochlorotiazyd.

Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfinyprazon i allopurynol): Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinyprazonu. Jednoczesne podawanie tiazidu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Sole wapnia: Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia, należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd: Tiazidy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

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

Amantadyna: Tiazidy zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywołanych przez amantadynę.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

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

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu stosowanie tego produktu leczniczego w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia.

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

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w samoistnym nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży z wyjątkiem rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Małe ilości hydrochlorotiazydu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Wysokie dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność:

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazidu na płodność u kobiet i mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w przypadku stosowania produktów przeciwnadciśnieniowych, takich jak Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Połączenie mocy dwóch substancji

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 40 mg + 12,5 mg i Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 80 mg + 12,5 mg

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i hydrochlorotiazyd, a 636 sam telmisartan, całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Zależna od dawki częstość występowania objawów niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, 80 mg + 25 mg

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

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p < 0,05$) w przypadku połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazidu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Podczas stosowania produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex mogą wystąpić objawy niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym pojedynczo, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według konwencji dotyczącej częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko:

Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła,
zapalenie zatok

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

Zaostrzenie lub aktywacja tocznia
rumieniowatego układowego¹

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często:

Rzadko:

Hipokaliemia
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we
krwi, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często:

Rzadko:

Niepokój
Depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często:

Niezbyt często:

Rzadko:

Zawroty głowy
Omdlenia, parestezje
Bezsenność, zaburzenia snu

Zaburzenia oka

Rzadko:

Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:

Zawroty głowy

Zaburzenia serca

Niezbyt często:

Częstoskurcz, arytmie

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często:

Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki
piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często:

Rzadko:

Duszność
Zespół zaburzeń oddechowych (w tym
zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często:

Rzadko:

Biegunka, suchość błon śluzowych w jamie
ustnej, wzdęcia
Ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wymioty,
zapalenie żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko:

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia
wątroby²

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko:

Obrzęk naczynioruchowy (również

zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często:
Rzadko:

Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni
Ból stawów, kuczenie mięśni, ból kończyn

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często:

Zaburzenia erekcji

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często:
Rzadko:

Ból w klatce piersiowej
Objawy grypopodobne, ból

Badania diagnostyczne

Niezbyt często:

Rzadko:

Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

1: Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

2: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w punkcie 4.8.c.

Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach

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

Telmisartan:

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

Całkowita częstość występowania objawów niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo, była zazwyczaj porównywalna do częstości objawów w przypadku stosowania samego placebo (43,9%).

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często:

Rzadko:

Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza
Posocznica, w tym zakończona zgonem³

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często:
Rzadko:

Niedokrwistość
Eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego Rzadko:	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Niezbyt często: Rzadko:	Hiperkaliemia Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)
Zaburzenia serca Niezbyt często:	Rzadkoskurcz
Zaburzenia układu nerwowego Rzadko:	Senność
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia Niezbyt często: Bardzo rzadko:	Kaszel Śródmiąższowa choroba płuc ³
Zaburzenia żołądka i jelit Rzadko:	Dolegliwości żołądkowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Rzadko:	Wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Rzadko:	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna
Zaburzenia nerek i układu moczowego Niezbyt często:	Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyt często:	Oslabienie
Badania diagnostyczne Rzadko:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

3: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w punkcie 4.8.c

Hydrochlorotiazyd:

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

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania związane ze stosowaniem samego hydrochlorotiazynu:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Nieznane:	Zapalenie ślinianki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Nieznane:	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość

	hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego Nieznane:	Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne Nieznane:	Niewłaściwa kontrola cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Nieznane:	Jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia
Zaburzenia psychiczne Nieznane:	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego Nieznane:	Uczucie pustki w głowie
Zaburzenia oka Nieznane:	Widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia naczyniowe Nieznane:	Martwicze zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit Nieznane:	Zapalenie trzustki, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Nieznane:	Żółtaczka miąższowa, żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Nieznane:	Zespół toczniopodobny, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Nieznane:	Oslabienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Nieznane:	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek, cukromocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Nieznane:	Gorączka
Badania diagnostyczne	

Nieznane:

Zwiększenie stężenia trójglicerydów

c: Opis wybranych działań niepożądanych

1) Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby.

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

2) Posocznica

W badaniu PRoFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz punkt 5.1).

3) Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy: Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazyd może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) przyspieszenie akcji serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub pewnych przeciwartmicycznych produktów leczniczych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex stosowany raz na dobę wywołuje efektywne i regularne zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT1). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT1, który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT1. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT1. Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT2 oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznan jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U zdrowych ochotników dawka 80 mg prawie całkowicie hamuje wzrost ciśnienia tętniczego wywołany angiotensyną II. To hamujące działanie utrzymuje się w ciągu 24 godz. i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

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

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia produktu leczniczego, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następczej dawki telmisartanu. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki produktu leczniczego (parametr określany jako „through to peak ratio” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W podwójnie ślepych, kontrolowanym badaniu klinicznym (n=687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) u pacjentów nieodpowiadających na dawkę produktu złożonego 80 mg/12,5 mg, wykazano większy o 2,7/1,6 mmHg (ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) efekt obniżający ciśnienie tętnicze krwi dawki 80 mg/25 mg w porównaniu do pacjentów, u których leczenie kontynuowano za pomocą dawki 80 mg/12,5 mg. W badaniu kontrolnym (follow-up) z dawką 80 mg/25 mg, ciśnienie krwi ulegało dalszemu obniżeniu (prowadząc do całkowitego obniżenia o 11,5/9,9 mmHg; odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe).

W łącznej analizie dwóch podobnych 8-tygodniowych podwójnie ślepych badań klinicznych kontrolowanych placebo w porównaniu do produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg/25 mg (n=2121 pacjentów ocenianych pod względem

skuteczności) wykazano istotnie większe o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg/25 mg.

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia (tzw. „rebound hypertension”).

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia hipotensyjnego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

Aktualnie nie ma danych na temat wpływu na śmiertelność i zachorowalność na choroby sercowo-naczyniowe u pacjentów leczonych telmisartanem.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu klinicznym ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na wyniki leczenia w obrębie układu sercowo-naczyniowego u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, u których w wywiadzie stwierdzono chorobę wieńcową, udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA), chorobę tętnic obwodowych lub cukrzycę typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządowym (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią), co stanowi populację obciążoną ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

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

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

Wykazano porównywalną skuteczność telmisartanu i ramiprylu w zakresie drugorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem i udar mózgu nie zakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (non-inferiority) = 0,0004], stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu klinicznym HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie dla standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05; p=0,22)]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-

naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI; 0,76-1,00, p=0,048)]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

U pacjentów przyjmujących telmisartan rzadziej zgłaszano występowanie kaszlu oraz obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów otrzymujących ramipryl, natomiast częściej zgłaszano występowanie niedociśnienia.

Jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu nie przyniosło dodatkowych korzyści w porównaniu ze stosowaniem ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. W przypadku jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z dowolnej przyczyny był większy. Ponadto, w grupie jednocześnie stosującej telmisartan i ramipryl znacznie częściej występowały hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji pacjentów.

W badaniu PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu do placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.11 Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz pod nagłówkiem „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym”. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

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

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

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

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazidy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w

kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związanej z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin. Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem hydrochlorotiazydu wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

Wpływ połączenia stałych dawek telmisartanu i hydrochlorotiazydu na śmiertelność i zachorowalność osób z chorobą sercowo-naczyniową jest dotychczas niepoznany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie:

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie występuje po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu (C_{max} i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu Telmisartan + Hydrochlorothiazide Apotex, maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazydu, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60%.

Dystrybucja:

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

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

Biotransformacja i eliminacja:

Telmisartan:

Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem C^{14} większa część podanej dawki (> 97%) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Telmisartan jest metabolizowany przez sprzężanie do farmakologicznie nieczynnego acyloglukuronidu. Glukuronid związku macierzystego jest jedynym metabolitem znalezionym u ludzi. Po podaniu pojedynczej dawki znakowanego C^{14} telmisartanu glukuronid stanowił około 11% mierzonej radioaktywności w osoczu. W metabolizmie telmisartanu nie bierze udziału cytochrom P450. Klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1500 ml/min. Ostateczny okres półtrwania eliminacji był > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim i jest prawie całkowicie wydalany jako niezmieniona substancja w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane jako

niezmieniona substancja w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250-300 ml/min. Ostateczny okres półtrwania eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

Płeć:

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na produkt leczniczy lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawkowania. Zanotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazynu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Wydalenie nerkowe nie wpływa na klirens telmisartanu. W oparciu o niewielkie doświadczenia z pacjentami z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, średnio około 50 ml/min) nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Telmisartanu nie można usunąć z krwi za pomocą hemodializy. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji hydrochlorotiazynu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirens kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji hydrochlorotiazynu był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z hydrochlorotiazidem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże szerokie doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazidu u ludzi nie wykazały związku pomiędzy jego stosowaniem a zwiększonym występowaniem nowotworów.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Izomalt 75 : 25

Mannitol

Meglumina

Powidon K29/32

Potasu wodorotlenek,

Magnezu stearynian,

Celuloza mikrokrystaliczna,

Wapnia wodorofosforan, bezwodny,

Kroskarmeloza sodowa,

.

Żelaza tlenek, żółty (E 172).

Magnezu stearynian (intragranular),

Magnezu stearynian (extragranular)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20

2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21597

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

22.11.2013

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

05.2015