

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polsart Plus, 80 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazynu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tabletki Polsart Plus, 80 mg + 25 mg są białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe, owalne o wymiarach 9,0 x 17 mm, z oznakowaniem „TH” po jednej stronie i „25” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Polsart Plus (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyn w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem Polsart Plus, 80 mg + 12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyn w dawce 12,5 mg) lub u osób dorosłych, które wcześniej były ustabilizowane za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazynu podawanych osobno.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Polsart Plus 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.

- Polsart Plus, 80 mg + 25 mg może być podawany raz na dobę pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu Polsart Plus, 80 mg + 12,5 mg lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazynu podawanych osobno.

Polsart Plus jest również dostępny w dawkach 40 mg + 12,5 mg i 80 mg + 12,5 mg.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z lekkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, nie należy podawać dawki produktu Polsart Plus większej, niż 40 mg/12,5 mg raz na dobę. Polsart Plus nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ciąży 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 Polsart Plus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Polsart Plus tabletki należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (ponieważ hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).
- 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.

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, Polsart Plus 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 Polsart Plus 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 stan po przeszczepieniu nerki

Produktu Polsart Plus nie stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazylem u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu telmisartanu z hydrochlorotiazylem 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, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Polsart Plus.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów wrażliwych obserwowano niedociśnienie, omdlenia, hiperkaliemię i zaburzenia czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) na skutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych działających na ten układ. Dlatego nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. poprzez podawanie telmisartanu z innymi lekami blokującymi układ renina-angiotensyna-aldosteron). Zaleca się ścisłą obserwację czynności nerek, jeśli jednoczesne podawanie tych leków jest konieczne.

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 Polsart Plus 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 przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w preparacie Polsart Plus 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.

Tiazydy, 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 (Adrenocorticotropic hormone - ACTH) (patrz punkt 4.5).

– Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu Polsart Plus, na receptor angiotensyny II (AT_1) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu Polsart Plus, 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 Polsart Plus (patrz punkt 4.5).

– Hiponatremia i alkalozja hipochloremiczna

Nie ma dowodów na to, aby Polsart Plus 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 przemijające 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 hipomagnezemia (patrz punkt 4.5).

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 układowego 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 leku. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania leku 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 bólu oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii lekiem. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić to trwałej utracie 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 z hydrochlorotiazydem). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu Polsart Plus. 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 hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, 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 Polsart Plus jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne) i z lekami mogącymi wywołać *torsades de pointes* (w tym niektóre leki przeciwartmyczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- leki przeciwartmyczne 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).

Inne środki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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)

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 przemijającym. Dlatego takie połączenie 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 moczanowej (np. probenecyd, sulfinpyrazon 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 sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydów 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 przeciwbólne 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 Polsart Plus 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 powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie 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 leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowołożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak: żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenia. Hydrochlorotiazyd 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 rzadko występujących sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Polsart Plus 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. Duże dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu Polsart Plus podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Polsart Plus podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazydu 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 produkt Polsart Plus mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu zawierającego telmisartan z hydrochlorotiazylem (80 mg/25 mg) była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania produktu zawierającego telmisartan z hydrochlorotiazylem (80 mg/12,5 mg). Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazylu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Podczas stosowania produktu Polsart Plus mogą wystąpić działania niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym jako lek pojedynczy, 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), 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: hipokaliemia

Rzadko: zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: niepokój

Rzadko: depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy

Niezbyt często: omdlenia, parestezje

Rzadko: 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:	duszność
Rzadko:	zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	biegunka, suchość błon śluzowych w jamie ustnej, wzdęcia
Rzadko:	ból brzucha, zaparcia, dyspepsja, wymioty, zapalenie żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko:	ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	ból w klatce piersiowej
Rzadko:	objawy grypopodobne, ból
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często:	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Rzadko:	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

² Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie "Opis wybranych działań niepożądanych"

Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane, o których donoszono wcześniej, dotyczące poszczególnych składników, mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu Polsart Plus, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych leku.

Telmisartan

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

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniu kontrolowanym placebo, była zazwyczaj porównywalna do częstości działań 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: zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza
Rzadko: posocznica, w tym zakończona zgonem³

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość
Rzadko: eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hiperkaliemia
Rzadko: hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia serca

Niezbyt często: rzadkoskurcz

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: senność

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: kaszel
Bardzo rzadko: śródmiąższowa choroba płuc³

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: osłabienie

Badania diagnostyczne

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny

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

Hydrochlorotiazyd

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

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

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 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 oddzielenie się naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Nieznane: osłabienie

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 triglicerydów

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby i zaburzenia czynności wątroby

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

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).

Śródmiąższowa choroba płuc

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

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie poziomu kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazidu 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 przeciwaritmicznych 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 leku i ciężkości objawów. Zaleca się spowodowanie 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 angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Polsart Plus 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. Polsart Plus 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 osiągane 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 leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następczej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „through to peak ratio” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany chorym 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.

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.

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

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 hydrochlorotiazylu 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 związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazylu, 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 hydrochlorotiazylu wykazały, że redukuje on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągane 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 zwiększeniem stężenia w osoczu (C_{max} i AUC) większym niż proporcjonalny do zwiększenia dawki. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu telmisartanu i hydrochlorotiazylu, maksymalne stężenie hydrochlorotiazylu zostaje osiągnięte po około 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazylu, 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

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

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem ¹⁴C większa część podanej dawki (>97%) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił >20 godzin.

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

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 lek 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.

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie nerkowe nie wpływa na klirens telmisartanu. W oparciu o niewielkie doświadczenia z pacjentami z lekkimi 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 klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji hydrochlorotiazynu był zwiększony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Nie przeprowadzono żadnych dodatkowych badań przedklinicznych dotyczących produktu złożonego o ustalonej dawce wynoszącej 80 mg/25 mg. Poprzednie badania przedkliniczne dotyczące łącznego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazynu u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem w dawkach powodujących ekspozycję porównywalną z klinicznymi dawkami terapeutycznymi, nie powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne 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 liczne 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

Magnezu stearynian
Potasu wodorotlenek
Meglumina
Powidon
Karboksymetylokrobia sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z Aluminium/Aluminium i pojemnik z HDPE:
2 lata

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium:
1 rok

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z Aluminium/Aluminium i pojemnik z HDPE:
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

Blistry z PVC/PVDC/Aluminium:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister z PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Pojemnik z HDPE z zamknięciem z LDPE zawierający pojemnik z HDPE z substancją pochłaniającą wilgoć..

Blistry: 14, 28 i 56 tabletek

Pojemnik do tabletek: 30, 90 i 250 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21406

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.08.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11.06.2014 r.

*Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna
z Decyzją Prezasa URPLW MiPB nr UR/ZM/0095/14
z dnia 16.05.2014 r. oraz z Decyzją RMS z dnia 11.06.2014 r.*