

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MicardisPlus 80 mg/25 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletki zawiera 99 mg laktozy jednowodnej i 338 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Żółta i biała dwuwarstwowa tabletki o owalnym kształcie, o średnicy 6,2 mm z wygrawerowanym logo i kodem H9.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy MicardisPlus (zawierający telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg) jest wskazany do stosowania u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest kontrolowane w wystarczający sposób produktem MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (zawierającym telmisartan w dawce 80 mg i hydrochlorotiazyd w dawce 12,5 mg) lub u pacjentów, którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazaydu podawanych osobno.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

MicardisPlus 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 monoterapii na terapię skojarzoną.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg może być podawany pacjentom, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane po zastosowaniu produktu MicardisPlus 80 mg/12,5 lub u pacjentów którzy wcześniej byli ustabilizowani za pomocą telmisartanu i hydrochlorotiazaydu podawanych osobno.

Specjalne grupy pacjentów

MicardisPlus jest również dostępny w dawkach 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg.

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 MicardisPlus 40 mg/12,5 mg raz na dobę. MicardisPlus nie jest wskazany do stosowania u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazdy 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 MicardisPlus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

MicardisPlus 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.

MicardisPlus należy przechowywać w szczelnym blistrze ze względu na higroskopijne właściwości tabletek. Tabletkę należy wyjąć z blistra tuż przed zażyciem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu (patrz punkt 6.1).
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (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, MicardisPlus 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 zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu MicardisPlus 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: MicardisPlus 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 MicardisPlus u chorych we wczesnym okresie po przeszczepie nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu produktu MicardisPlus u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się okresowe 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 MicardisPlus.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron: u osób podatnych, zwłaszcza w przypadku leczenia skojarzonego produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zgłaszano występowanie niedociśnienia, omdlenia, hiperkaliemii oraz zmian w czynności nerek (z ostrą niewydolnością nerek włącznie) jako następstw hamowania tego układu. Dlatego podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. przez dodanie inhibitora ACE do antagonisty receptora angiotensyny II) nie jest zalecana u pacjentów z już kontrolowanym ciśnieniem tętniczym i można ją zastosować tylko w indywidualnych przypadkach ściśle monitorując czynność nerek.

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 MicardisPlus 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 MicardisPlus 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 surowicy 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 lub 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 MicardisPlus, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia. Pomimo faktu, że nie odnotowano klinicznie znamienych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu MicardisPlus, 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 MicardisPlus (patrz punkt 4.5).

- **Hiponatremia i alkalozja hipochloremiczna**

Nie ma dowodów na to, aby MicardisPlus 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 hipomagnezemia (patrz punkt 4.5).

Sorbitol i laktoza jednowodna: Produkt zawiera laktozę jednowodną i sorbitol. 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 układowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazidu.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzone zostały tylko u osób dorosłych.

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 MicardisPlus). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu MicardisPlus (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 hydrochlorotiazidu 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 produktów leczniczych jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów 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 MicardisPlus jednocześnie: z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwaritmiczne); z lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwaritmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

- leki przeciwaritmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwaritmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne: (np. tiorydazyna, chlorpromazyna, lewomepromazyna, trifluoperazyna, 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 serca 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 leków przeciwcukrzycowych (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 cyklooksigenazę 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 tiazydu 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 wywoływanych 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 MicardisPlus 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 także 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).

Tiazydy przenikają barierę łożyska i pojawiają się w krwi pępowinowej. Mogą spowodować zaburzenia gospodarki elektrolitowej u płodu i możliwe, że inne reakcje, które występują u dorosłych. Podczas terapii tiazydami obserwowano przypadki trombocytopenii noworodkowej lub żółtaczki u płodu lub noworodka.

Karmienie piersią:

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu MicardisPlus 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. Tiazydy przenikają do mleka matki i mogą hamować laktację.

Płodność:

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy brać pod uwagę, że w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, podczas leczenia nadciśnienia tętniczego 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

Całkowita częstość występowania zdarzeń niepożądanych w trakcie stosowania produktu MicardisPlus 80 mg/25 mg była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania produktu MicardisPlus 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

Objawy niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku połączenia telmisartanu i hydrochlorotiazynu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów narządowych. Podczas stosowania produktu MicardisPlus mogą wystąpić objawy niepożądane, które wiążą się z każdym ze składników podanym jako lek pojedynczy, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

Objawy 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 układuwego¹

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często:

Rzadko:

Hipokaliemia
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we
krwi, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne Niezbyst często: Rzadko:	Niepokój Depresja
Zaburzenia układu nerwowego Często: Niezbyst często: Rzadko:	Zawroty głowy Omdlenia, parestazje Bezsennność, zaburzenia snu
Zaburzenia oka Rzadko:	Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika Niezbyst często:	Zawroty głowy
Zaburzenia serca Niezbyst często:	Częstoskurcz, arytmie
Zaburzenia naczyniowe Niezbyst często:	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Niezbyst często: Rzadko:	Duszność Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit Niezbyst 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 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 Niezbyst często: Rzadko:	Ból pleców, skurcze mięśni, ból mięśni Ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyst często:	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyst często: Rzadko:	Ból w klatce piersiowej 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 punkcie 4.8.c.

Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach

Niepożądane działania, o których donoszono wcześniej, dotyczące poszczególnych składników, mogą być potencjalnymi objawami niepożądanymi występującymi w przypadku stosowania produktu MicardisPlus, nawet jeśli nie zaobserwowano ich w badaniach klinicznych leku.

Telmisartan:

Objawy 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:

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 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 Niezbyst często:	Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Niezbyst 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) .

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%). We wszystkich badaniach klinicznych telmisartanu, w których udział wzięło 5788 pacjentów z nadciśnieniem, zanotowano następujące objawy niepożądane:

Działania niepożądane o nieznaney 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
Zaburzenia naczyńiowe Nieznane:	Martwicze zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit Nieznane:	Zapalenie trzustki, ból brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Nieznane:	Żółtaczką miąższowa, żółtaczką 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:	Oslabienie
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Nieznane:	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia 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 pkt 5.1).

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 hydrochlorotiazydu 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 leku i ciężkości objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywowany. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji 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.

MicardisPlus 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. MicardisPlus 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 (AT_1). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT_1 , który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT_1 . Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1 . Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznanym 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 leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „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 walsartanu 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 krwi stopniowo powraca do wartości przed leczeniem w ciągu kilku dni, bez zjawiska odbicia (tzw., rebound hypertension?).

Częstość występowania suchego kaszlu była znacząco mniejsza u pacjentów przyjmujących telmisartan w porównaniu do pacjentów otrzymujących inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę w badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwa leki przeciwnadciśnieniowe.

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.

Wpływ telmisartanu na śmiertelność i zachorowalność na choroby układu sercowo-naczyniowego nie został jeszcze poznany.

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 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 żadnego 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 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 MicardisPlus, 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 nieaktywnego acylglukuronidu. 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 P_{450} . 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 w nie zmienionej postaci w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane w postaci nie zmienionej 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 wzmoczonej reakcji na lek lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawkowania. Zanotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazydu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Wydalanie 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 hydrochlorotiazydu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania eliminacji hydrochlorotiazydu 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

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 hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże szerokie doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu 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

Laktoza jednowodna,
Stearynian magnezu,
Skrobia kukurydziana,
Meglumina,
Celuloza mikrokrystaliczna,
Powidon (K25),
Żółty tlenek żelaza (E172),
Wodorotlenek sodu,
Skrobi glikolan sodu (typ A),
Sorbitol (E420).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych wymagań dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium (PA/Al/PVC/Al lub PA/PA/Al/PVC/Al. Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Wielkości opakowań: blistry po 14, 28, 56 lub 98 tabletek lub perforowane blistry podzielone na dawki pojedyncze, zawierające 28 x 1, 30 x 1 lub 90 x 1 tabletkę.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Czasami zdarza się, że zewnętrzna powłoka blistra odkleja się od wewnętrznej pomiędzy kieszeniami blistra. W tych przypadkach nie ma potrzeby podejmowania żadnych działań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

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

EU/1/02/213/017-023

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

Data pierwszej rejestracji: 19 kwietnia 2002

Data ostatniej rerejestracji: 19 kwietnia 2007

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>