

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmisartan + HCT Genoptim, 40 mg + 12,5 mg, tabletki
Telmisartan + HCT Genoptim, 80 mg + 12,5 mg, tabletki
Telmisartan + HCT Genoptim, 80 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Telmisartan + HCT Genoptim, 40 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Telmisartan + HCT Genoptim, 80 mg + 12,5 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Telmisartan + HCT Genoptim, 80 mg + 25 mg, tabletki

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki produktu Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 40 mg + 12,5 mg zawiera 49,84 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki produktu Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg + 12,5 mg zawiera 49,84 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki produktu Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg + 25 mg zawiera 99,67 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Telmisartan + HCT Genoptim, 40 mg + 12,5 mg, tabletki
Żółto-białe, okrągłe tabletki dwuwarstwowe.

Telmisartan + HCT Genoptim, 80 mg + 12,5 mg, tabletki
Czerwono-białe, okrągłe tabletki dwuwarstwowe.

Telmisartan + HCT Genoptim, 80 mg + 25 mg, tabletki
Żółto-białe, okrągłe tabletki dwuwarstwowe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Złożony produkt leczniczy Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 40 mg + 12,5 mg (zawierający 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) lub 80 mg + 12,5 mg (zawierający 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.

Złożony produkt leczniczy Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg + 25 mg (zawierający 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu) jest wskazany do stosowania u osób dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane sposób podczas stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg + 12,5 mg (zawierającego 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu) lub u osób dorosłych, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu w oddzielnych produktach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt Telmisartan + HCT Genoptim należy stosować u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest dostatecznie kontrolowane podczas stosowania telmisartanu w monoterapii. Przed zastosowaniem produktu złożonego należy oddzielnie dostosować dawkę każdego ze składników produktu. Jeśli jest to klinicznie odpowiednie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na stosowanie produktu złożonego.

- Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 40 mg+12,5 mg można podawać raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem w dawce 40 mg.
- Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg+12,5 mg można podawać raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem w dawce 80 mg.
- Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg+25 mg można podawać raz na dobę, pacjentom, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim o mocy 80 mg+12,5 mg lub u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu w oddzielnych produktach.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, dawka produktu Telmisartan + HCT Genoptim nie może być większa niż 40 mg+12,5 mg raz na dobę. Stosowanie produktu Telmisartan + HCT Genoptim u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby jest przeciwwskazane.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tężyzny należy stosować ostrożnie (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Telmisartan + HCT Genoptim tabletki należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

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

Telmisartan + HCT Genoptim 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 wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidową).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Zastój żółci i niedrożność dróg żółciowych.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, 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 głównie z żółcią, stosowanie produktu Telmisartan + HCT Genoptim jest przeciwwskazane u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Telmisartan + HCT Genoptim pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczne zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu złożonego 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 jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Produktu Telmisartan + HCT Genoptim nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki. Istnieją niewielkie doświadczenia w stosowaniu produktu Telmisartan + HCT Genoptim u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się okresowe oznaczanie 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 pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia sodu, biegunki lub wymiotów.

Zaburzenia wodno-elektrolitowe należy wyrównać przed podaniem produktu Telmisartan + HCT Genoptim.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna.

U takich pacjentów nie zaleca się więc stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych antagonistami receptora angiotensyny II notowano występowanie obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.8). U tych pacjentów występowały ból brzucha, nudności, wymioty i biegunka. Objawy ustąpiły po przerwaniu leczenia antagonistami receptora angiotensyny II. Jeśli u pacjenta zostanie rozpoznany obrzęk naczynioruchowy jelit, należy przerwać stosowanie telmisartanu i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu

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

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy, natomiast u pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy i w razie konieczności dostosować dawkę insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. W trakcie leczenia tiazydem może się ujawnić cukrzyca utajona.

Leczenie diuretykami tiazydowymi powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w preparacie Telmisartan + HCT Genoptim odnotowano niewielki wpływ lub nie odnotowano żadnego wpływu na stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd może wystąpić hiperurykemia lub dna moczanowa.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu. Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Objawami ostrzegawczymi zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej są: suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, męczliwość mięśni, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

- **Hipokaliemia**

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesne stosowanie telmisartanu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z nasiloną diurezą, u pacjentów, którzy nie przyjmują doustnie odpowiedniej ilości elektrolitów lub są leczeni jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

- **Hiperkaliemia**

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu Telmisartan + HCT Genoptim, na receptor angiotensyny II (AT_1) może wystąpić hiperkaliemia.

Mimo że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu Telmisartan + HCT Genoptim, czynniki ryzyka jej wystąpienia obejmują niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Należy zachować ostrożność podczas stosowania diuretyków oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas jednocześnie z produktem Telmisartan + HCT Genoptim (patrz punkt 4.5).

- **Hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna**

Nie ma dowodów na to, aby Telmisartan + HCT Genoptim 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 nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, bez stwierdzonych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydy należy odstawić przed przeprowadzeniem badań czynności 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 małej aktywności reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub z zaburzeniami naczyniowo-mózgowymi może spowodować zawał serca lub udar mózgu.

Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie albo bez takiego wywiadu, ale są bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem.

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układu 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 zastosowanie leku moczopędnego jest konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować reakcję idiosynkrazji prowadzącą do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrej przemijającej krótkowzroczności i ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania.

Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Laktoza jednowodna

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Rzadkie przypadki zgłoszono również dla antagonistów receptora angiotensyny II (w tym telmisartanu). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Telmisartan + HCT Genoptim (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone 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, benzylopenicylina sodowa, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeśli konieczne jest stosowanie tych substancji jednocześnie z produktem Telmisartan + HCT Genoptim, 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 w osoczu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, substytuty soli kuchennej zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze, takie jak heparyna sodowa)

Jeśli konieczne jest stosowanie tych substancji jednocześnie z produktem Telmisartan + HCT Genoptim, 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 oznaczać stężenie potasu w surowicy oraz wykonywać badania EKG podczas jednoczesnego stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać *torsades de pointes* (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu *torsades de pointes*:

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

Glikozydy naparstnicy

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

Digoksyna

Podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i digoksyny zaobserwowano zwiększenie mediany maksymalnego (49%) i minimalnego (20%) stężenia digoksyny w osoczu. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania go w zakresie terapeutycznym.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)

Może być konieczne dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

Metformina

Metforminę należy stosować ostrożnie: istnieje ryzyko kwasicy mleczanowej z powodu potencjalnej niewydolności nerek wywołanej przez hydrochlorotiazyd.

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wełnianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i niewybiórcze NLPZ) mogą osłabiać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych oraz działanie przeciwnadciśnieniowe antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków należy stosować ostrożnie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Należy odpowiednio nawodnić pacjentów oraz rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo podczas trwania leczenia skojarzonego.

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 leczeniu dny (np. probenecyd, sulfinpirazon 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 sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazdy 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 konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub leków powodujących zwiększenie stężenia wapnia w osoczu (np. witaminy D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazdy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

Mogą zwiększyć biodostępność diuretyków tiazydowych poprzez zwolnienie perystaltyki jelit i tempa opróżniania żołądka.

Amantadyna

Tiazdy zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

Tiazdy mogą zmniejszyć wydalanie nerkowe cytotoksycznych produktów leczniczych i nasilić ich hamujące działanie na czynność szpiku.

Można się spodziewać, że ze względu na właściwości farmakologiczne, baklofen i amifostyna mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim 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

nieznacznego 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. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, 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 na ludzki płód (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 płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

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 rzadkich sytuacji, kiedy niemożliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim 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 ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas laktacji.

Małe ilości hydrochlorotiazydu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim podczas karmienia piersią należy stosować możliwie najmniejsze dawki.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie zaobserwowano wpływu telmisartanu i hydrochlorotiazydu na płodność u samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Telmisartan + HCT Genoptim może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas jego stosowania mogą czasami występować zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. W rzadkich przypadkach ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i hydrochlorotiazyd, a 636 sam telmisartan. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. 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 stosowania skojarzenia telmisartanu i hydrochlorotiazidu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową. Podczas stosowania produktu Telmisartan + HCT Genoptim 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 następującej konwencji:

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 ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	rzadko	zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok
Zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	zaostrzenie lub aktywacja tocznia rumieniowatego układowego ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	niezbyt często	hipokaliemia
	rzadko	hiperurykemia, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	niepokój
	rzadko	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
	niezbyt często	omdlenie, parestazja
	rzadko	bezsenna, zaburzenia snu
Zaburzenia oka	rzadko	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	niezbyt często	tachykardia, zaburzenia rytmu serca
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 błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie
	rzadko	ból brzucha, zaparcie, niestrawność, 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, bolesne 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, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

² Szczegółowe dane znajdują się w podpunkcie "Opis wybranych działań niepożądanych", poniżej.

Informacja dodatkowa o poszczególnych składnikach

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

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 badaniach kontrolowanym placebo, była zazwyczaj porównywalna do częstości działań w przypadku stosowania 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	niezbyt często	zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza

	rzadko	posocznica, w tym zakończona zgonem ³
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	bradykardia
Zaburzenia układu nerwowego	rzadko	senność
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	niezbyt często	kaszel
	bardzo rzadko	śródmiażdżowa choroba płuc ³
Zaburzenia żołądka i jelit	rzadko	dolegliwości żołądkowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko	wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	rzadko	choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna
Zaburzenia nerek i układu moczowego	niezbyt często	zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	niezbyt często	osłabienie
Badania diagnostyczne	rzadko	zmniejszenie stężenia hemoglobiny

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

Hydrochlorotiazyd:

Hydrochlorotiazyd może spowodować lub nasilić hipowolemię, co może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (patrz punkt 4.4).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	nieznana	zapalenie ślinianki
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	rzadko	małopłytkowość (czasami z plamicą)
	nieznana	niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne	nieznana	niewłaściwa kontrola cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często rzadko bardzo rzadko nieznane	hipomagnezemia hiperkalcemia zasadowica hipochloremiczna jadłowstręt, zmniejszony apetyt, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia
Zaburzenia psychiczne	nieznana	niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	rzadko nieznana	ból głowy uczucie „pustki” w głowie
Zaburzenia oka	nieznana	widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia naczyniowe	nieznane	martwicze zapalenie naczyń
Zaburzenia żołądka i jelit	często nieznana	nudności zapalenie trzustki, dolegliwości żołądkowe
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	nieznana	żółtaczka miąższowa, żółtaczka cholestatyczna
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	nieznana	zespół o typie toczenia, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	nieznana	osłabienie
Zaburzenie nerek i dróg moczowych	nieznana	śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenie czynności nerek, cukromocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	nieznana	gorączka
Badania diagnostyczne	nieznane	zwiększenie stężenia triglicerydów

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń 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. Zdarzenie 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 czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

Po zastosowaniu antagonistów receptora angiotensyny II notowano przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego jelit (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Najbardziej znaczące objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia 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 kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwarrytmicznych.

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 wywołanie wymiotów i (lub) wykonanie płukania żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywny. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Telmisartan + HCT Genoptim jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Telmisartan + HCT Genoptim stosowany raz na dobę wywołuje skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego 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 nieznany 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), odpowiedzialnego także za rozpad 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 godzin i jest wciąż mierzalne w okresie do 48 godzin.

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godzin. 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 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 pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska „z 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.

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorków w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazydu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związane z działaniem diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, a działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z

retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona telmisartanem 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędnego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%) i ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Współczynnik śmiertelności ze wszystkich przyczyn wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonemu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącemu pierwszorzędnym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nie wykazano korzystnego wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

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

Dwa duże, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. *ONgoing TelmistaRTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych - szczegółowe dane, patrz powyżej w tym podpunkcie. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

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

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

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

W badaniach epidemiologicznych wykazano, że długotrwałe stosowanie hydrochlorotiazydu zmniejsza ryzyko śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wpływ produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiaz na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych jest dotychczas niepoznany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie wydaje się, aby jednocześnie podawanie hydrochlorotiazydu i telmisartanu wpływało u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę poszczególnych substancji.

Wełńlanianie

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 wynosi 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 dawki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Nieznaczne zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu Telmisartan + HCT Genoptim, maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazydu, jego całkowita biodostępność wynosi około 60%.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Telmisartan: Zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym znakowanego ^{14}C telmisartanu, większa część podanej dawki (> 97%) została usunięta z kałem drogą wydalania z żółcią. 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 wynosi > 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.

Liniowość/nie liniowość

Telmisartan: 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 proporcjonalne w odniesieniu do zwiększenia dawki.

Farmakokinetyka hydrochlorotiazydu jest liniowa.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i osób w wieku 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. Zaobserwowano 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. na podstawie niewielkiego doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów 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 z udziałem pacjentów ze średnim klirens kreatyniny wynoszącym 90 ml/min, okres półtrwania w fazie eliminacji hydrochlorotiazydu był wydłużony. 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 w fazie eliminacji pozostaje nie zmieniony u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa, dotyczących jednoczesnego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazydu szczurom i psom z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, dawki powodujące narażenie porównywalne z występującym podczas stosowania klinicznego zakresu dawek, 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 krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, przerost/rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenie 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

Mannitol
Powidon (K 25)
Krospowidon
Magnezu stearynian
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Hypromeloza
Karboksymetyloskrobia sodowa
Żelaza tlenek żółty (E 172) - Telmisartan + HCT Genoptim 40 mg + 12,5 mg,
Telmisartan + HCT Genoptim 80 mg + 25 mg
Żelaza tlenek czerwony (E 172) - Telmisartan + HCT Genoptim 80 mg + 12,5 mg

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium.

Wielkości opakowań: blistry po 28, 56 lub 84 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

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

40 mg + 12,5 mg – 25103
80 mg + 12,5 mg – 25104
80 mg + 25 mg - 25105

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

2019.02.04

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO