CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

YLPIO, 80 mg + 2,5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 80 mg telmisartanu i 2,5 mg indapamidu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Żółtawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału po obu stronach, o średnicy 9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy YLPIO jest wskazany w leczeniu zastępczym nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego stosowania telmisartanu i indapamidu w takich samych dawkach, jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego YLPIO wynosi jedną tabletkę raz na dobę.

Produkt leczniczy może być podawany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania produktów zawierających osobno telmisartan i indapamid. Dawka musi odpowiadać dawkom podawanym podczas poprzednio stosowanego leczenia.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Produkt leczniczy YLPIO jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub u pacjentów poddawanych hemodializie (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki, niemniej jednak indapamid jest w pełni skuteczny tylko w przypadku prawidłowej lub tylko nieznacznie zaburzonej czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Produkt leczniczy YLPIO jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby należy dostosować dawkę tak, aby dawka telmisartanu nie była większa niż 40 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki, ale należy ją dostosować w odniesieniu do stężenia kreatyniny, biorąc pod uwagę wiek, masę ciała oraz płeć pacjenta. Produkt leczniczy YLPIO można podawać osobom w podeszłym wieku, jeśli czynność nerek jest prawidłowa lub tylko nieznacznie zaburzona.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego YLPIO u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane są opisane w punktach 5.1 oraz 5.2, ale nie można podać zaleceń dotyczących stosowania.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, podczas lub po posiłku, popijając odpowiednią ilością płynu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka niewydolność wątroby lub encefalopatia wątrobowa (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Ciężka niewydolność nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Hipokaliemia (patrz punkt 4.4).
- Niedrożność przewodów żółciowych.

Produkt leczniczy YLPIO jest przeciwwskazany w drugim oraz trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie telmisartanu z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (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 inne leki przeciwnadciśnieniowe o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i, w razie konieczności, rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

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 z indapamidem i rozpocząć odpowiednią obserwację do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
Istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i wystąpienia niewydolności nerek u pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, leczonych produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Czynność nerek a leki moczopędne
Tiazydowe leki moczopędne i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny

mniejsze niż 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku, podczas oceny czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny, należy wziąć pod uwagę wiek, płeć oraz masę ciała.
Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, indukowana przez leki moczopędne, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego, co może powodować zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca, czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

Zaburzenie czynności nerek i przeszczep nerki
W przypadku stosowania telmisartanu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy krwi. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania skojarzenia telmisartanu z indapamidem u pacjentów po niedawno przebytym przeszczepieniu nerki.

Hiperaldosteronizm pierwotny
Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem zazwyczaj nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe, działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu +indapamidu u tych pacjentów.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki mitralnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty lub zastawki mitralnej lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe
U tych pacjentów po zastosowaniu skojarzenia telmisartanu z indapamidem może wystąpić hipoglikemia. Dlatego, należy rozważyć odpowiednie kontrolowanie stężenie glukozy we krwi u tych pacjentów; może być konieczna modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie wolno podawać produktu złożonego, zawierającego telmisartan i indapamid pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Produkt złożony zawierający telmisartan i indapamid można stosować wyłącznie u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, zachowując ostrożność.

Encefalopatia wątrobowa
U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby, leki moczopędne o działaniu podobnym do tiazydów, mogą wywołać encefalopatię wątrobową. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie produktem złożonym, zawierającym telmisartan i indapamid.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system RAAS)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers*, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym, nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy bardzo dokładnie monitorować.

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 naczyń oraz czynność nerek w znacznym stopniu zależą 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, takich jak telmisartan, było związane z występowaniem ostrego niedociśnienia, hiperazotemii, skąpomoczu lub, rzadziej, ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej
Zmniejszenie objętości krwi krążącej
U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, stosowania diety z małą ilością soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po podaniu pierwszej dawki. Zaburzenia te należy wyrównać przed podaniem skojarzenia telmisartanu z indapamidem. Zmniejszoną objętość wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszone stężenie sodu należy wyrównać przed podaniem skojarzenia telmisartanu z indapamidem.

Stężenie sodu w osoczu
Przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć stężenie sodu w osoczu krwi, a następnie regularnie je kontrolować. Każde leczenie lekami moczopędnymi może powodować hiponatremię, czasami ciężką. Hiponatremia może być początkowo bezobjawowa. Dlatego, podczas leczenia należy regularnie kontrolować stężenie sodu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z marskością wątroby.

Stężenie potasu w osoczu
Hiperkaliemia
Stosowanie produktów leczniczych oddziaływujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.
U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi chorobami hiperkaliemia może zakończyć się zgonem.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu produktów leczniczych, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści i ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:
- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej produktów leczniczych, oddziałujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Produkty lecznicze lub grupy terapeutyczne produktów leczniczych, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX- 2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym.
- Stany współistniejące, w szczególności odwodnienie, ostra niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

Zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka.

Hipokaliemia
Stosowanie tiazydowych leków moczopędnych i leków o podobnym działaniu stanowi główne ryzyko wystąpienia niedoboru potasu i hipokaliemii. Należy zapobiegać rozwojowi hipokaliemii (< 3,4 mmol/l), szczególne u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest największe, np. u osób

w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą wieńcową i niewydolnością serca. W tych sytuacjach, hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów naparstnicy oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.
W grupie ryzyka znajdują się pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, usposabia do rozwoju ciężkich zaburzeń rytmu serca, zwłaszcza do częstoskurczu typu *torsades de pointes*, który może prowadzić do zgonu.
W związku z powyższym, podczas leczenia należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia. W przypadku stwierdzenia hipokaliemii konieczne jest uzupełnienie potasu.

Stężenie wapnia w osoczu
Tiazydowe leki moczopędne i leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zmniejszenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc. W takim przypadku, należy przerwać leczenie przed wykonaniem badania czynności przytarczyc.

Stężenie glukozy w osoczu
U pacjentów z cukrzycą należy regularnie monitorować stężenie glukozy we krwi, zwłaszcza jeśli współistnieje hipokaliemia.

Stężenie kwasu moczowego w osoczu
U pacjentów z hiperurykemią istnieje tendencja do zwiększenia częstości występowania napadów dny.

Nadwrażliwość na światło
Opisywano przypadki reakcji uczuleniowych na światło, związanych ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych oraz leków o podobnym działaniu. Jeśli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się przerwanie leczenia. Jeśli ponowne zastosowanie skojarzenia temisartanu z indapamidem okaże się konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta
Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Początkowe leczenie polega na jak najszybszym przerwaniu podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne leczenie innym lekiem lub leczenie chirurgiczne. Czynniki ryzyka powstawania ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Różnice etniczne
Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów konwertazy angiotensyny, telmisartan i inne leki blokujące receptor angiotensyny II, może wykazywać słabsze działanie hipotensyjne u pacjentów rasy czarnej. Prawdopodobnie związane jest to z częstszym występowaniem małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne
Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą wieńcową może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

Testy antydopingowe
Indapamid może powodować dodatni wynik testu antydopingowego.

Ten produkt leczniczy zawiera sód.
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Digoksyna
W przypadku, gdy telmisartan był podawany jednocześnie z digoksyną obserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%). Podczas rozpoczynania leczenia, podczas dostosowywania dawki i przy odstawianiu telmisartanu, należy kontrolować stężenie digoksyny, w celu utrzymania go w przedziale terapeutycznym.

Tak jak to ma miejsce w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym.

Wystąpienie hiperkaliemii jest uzależnione od obecności czynników ryzyka. Zagrożenie zwiększa się w przypadku skojarzonego leczenia wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Ryzyko jest szczególnie duże w przypadku skojarzonego leczenia z diuretykami oszczędzającymi potas i substytutami soli zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami konwertazy angiotensyny lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne, jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

Niezalecane jednoczesne stosowanie
Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu
Antagoniści receptora angiotensyny II, np. temisartan, łagodzą utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich jednoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na stwierdzoną hipokaliemię, należy te leki stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit
Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem, obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Jeżeli jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

W przypadku jednoczesnego podawania litu i indapamidu zgłaszano występowanie zwiększonego stężenia litu w osoczu z objawami toksyczności, tak jak w przypadku diety ubogosodowej (zmniejszone wydalanie litu z moczem). Jeśli konieczne jest stosowanie leków moczopędnych, należy uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu i, jeśli konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

Leczenie skojarzone wymagające zachowania szczególnej ostrożności
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)
(tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością 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.

Podawanie NLPZ (stosowanych ogólnoustrojowo), w tym inhibitorów COX-2 lub kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach (≥3 g/dobę) i indapamidu może powodować osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego indapamidu. U odwodnionych pacjentów może wystąpić ryzyko ostrej niewydolności nerek (zmniejszenia filtracji kłębuszkowej). Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz należy rozważyć konieczność kontrolowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w późniejszym czasie.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5 krotnego zwiększenia wartości AUC_{0-24} i C_{max} rampilrylu i rampirylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe):
Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

Leki indukujące torsades de pointes
- grupa Ia leków przeciwarytmicznych (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid)
- grupa III leków przeciwarytmicznych (amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
  - fenotiazyny (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna)
  - benzamidy (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd)
  - butyrofenony (droperydol, haloperydol)
- inne: beprydyl, cyzapryd, dyfemanil, erytromycyna *iv*., halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyfloksacyna, winkamina *iv*.

Zwiększenie ryzyka arytmii komorowych, szczególnie *torsades de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym).
Przed rozpoczęciem leczenia skojarzeniem telmisartanu z indapamidem należy obserwować czy u pacjenta nie rozwija się hipokaliemia i w razie konieczności korygować stężenie potasu. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG.
Jeśli występuje hipokaliemia, należy stosować leki nie powodujące ryzyka *torsades de pointes*.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)
Jeśli leczenie inhibitorami ACE jest rozpoczynane u pacjentów z utrzymującym się niedoborem sodu (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej), istnieje ryzyko wystąpienia nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek.
U *pacjentów z nadciśnieniem tętniczym*, przed rozpoczęciem leczenia lekiem moczopędnym, który może spowodować niedobór sodu, należy:
- albo na 3 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE przerwać stosowanie diuretyku i ponownie włączyć leczenie lekiem moczopędnym zmniejszającym stężenie potasu, jeżeli jest to niezbędne;
- lub rozpocząć podawanie inhibitora ACE od małych dawek i stopniowo je zwiększać.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, należy rozpocząć leczenie inhibitorem ACE od bardzo małych dawek, jeśli to możliwe po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nie oszczędzającego potasu.
We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy kontrolować czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu).

Inne produkty powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (stosowana dożylnie), glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd i leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę
Zwiększone ryzyko hipokaliemii (działanie addytywne).
Należy kontrolować stężenie potasu i odpowiednio uzupełniać jego niedobory. Jest to istotne, zwłaszcza podczas leczenia skojarzonego z glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Baklofen
Baklofen nasila działanie przeciwnadciśnieniowe.
Należy odpowiednio nawodnić pacjenta oraz na początku leczenia kontrolować czynność nerek.

Glikozydy naparstnicy
Hipokaliemia jest czynnikiem usposabiającym do wystąpienia objawów toksyczności glikozydów naparstnicy.
Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu, wykonywać badanie EKG oraz, w razie konieczności, skorygować leczenie.

Allopurynol
Jednoczesne stosowanie z indapamidem może nasilać reakcje nadwrażliwości na allopurynol.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków
Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Efekt obniżania ciśnienia tętniczego przez telmisartan może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Dane z badań klinicznych wskazują, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku skojarzonego stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu do stosowania w monoterapii leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące produkty mogą nasilać działanie hipotensyjne przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)
Racjonalne leczenie skojarzone, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka wystąpienia hipokaliemii lub hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i wykonywać badanie EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina
Istnieje ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej indukowanej przez metforminę, spowodowanej możliwą, czynnościową niewydolnością nerek, związaną ze stosowaniem preparatów moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

Jodowe środki kontrastujące
U odwodnionych pacjentów na skutek leczenia moczopędnego, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza, jeśli zastosowano duże dawki jodowego środka kontrastującego.
Przed zastosowaniem takiego środka należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

Leki przeciwdepresyjne podobne do imipraminy, neuroleptyki
Może być indukowane nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe oraz ryzyko wystąpienia niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

Sole wapnia
Istnieje ryzyko hiperkalcemii, spowodowanej zmniejszonym wydalaniem wapnia przez nerki.

Cyklosporyna, takrolimus
Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, bez zmian stężenia cyklosporyny, nawet jeśli nie występuje utrata wody i (lub) sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (stosowanie ogólnoustrojowe)
Działanie przeciwnadciśnieniowe może być zmniejszone (z powodu zatrzymania wody i (lub) sodu).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego YLPIO w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugimi i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

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

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory konwertazy angiotensyny 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 konieczności, rozpocząć inne leczenie.

Stwierdzono, że narażenie na antagonistę receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na antagonistów receptora angiotensyny II od drugiego trymestru ciąży, zaleca się ultrasonograficzne badanie czynności nerek i budowy czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy dokładnie obserwować, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Jako zasadę, podczas ciąży należy unikać stosowania preparatów moczopędnych. Nigdy nie należy ich stosować w leczeniu fizjologicznych obrzęków wystepujących u kobiet w ciąży. Leki moczopędne mogą powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe, zaburzając wzrost płodu.

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Długotrwałe narażenie na działanie diuretyków tiazydowych podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszać objętość osocza matki oraz maciczno-łożyskowy przepływ krwi, co może powodować niedokrwienie płodowo-łożyskowe oraz zahamowanie wzrostu płodu.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ dotyczący toksycznego działania na rozród (patrz punkt 5.3).

Zapobiegawczo, zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią
Nie zaleca się stosowania leczenia produktem leczniczym YLPIO w okresie karmienia piersią. Jeśli leczenie jest konieczne i nie ma alternatywnego leczenia o lepszym profilu bezpieczeństwa, należy przerwać karmienie piersią.

Ze względu na brak informacji dotyczących stosowania telmisartanu 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.

Dane dotyczące przenikania indapamidu/metabolitów do mleka kobiecego są niewystarczające. Indapamid jest blisko spokrewniony z tiazydowymi lekami moczopędnymi, których stosowanie w czasie karmienia piersią może wiązać się ze zmniejszeniem lub nawet zatrzymaniem laktacji. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidowe oraz hipokaliemia.
Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/dziecka karmionego piersią. Nie należy stosować indapamidu w trakcie karmienia piersią.

Płodność
W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu i indapamidu na płodność u kobiet i mężczyzn.
Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn należy mieć na uwadze, iż w trakcie przyjmowania leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak telmisartan, mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

Indapamid nie wpływa na szybkość reakcji, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić osobnicze reakcje związane ze zmniejszeniem ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia lub w wyniku przyjmowania innego leku przeciwnadciśnieniowego. W takich sytuacjach zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Telmisartan

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (mogą wystąpić rzadko ≥1/10 000 do <1/1 000) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po podaniu telmisartanu była podobna jak w grupie placebo (41,4 % v. 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem ani z rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane opisywano w kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu produktu leczniczego do sprzedaży. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych, prowadzonych w ciągu 6 lat.

Zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt

często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Niezbyt często: zakażenia dróg moczowych w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok
Rzadko: posocznica, w tym zakończona zgonem[1]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: niedokrwistość
Rzadko: eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Niezbyt często: hiperkaliemia
Rzadko: hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia psychiczne
Niezbyt często: bezsenność, depresja,
Rzadko: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego
Niezbyt często: omdlenie
Rzadko: senność

Zaburzenia oka
Rzadko: zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika
Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca
Niezbyt często: bradykardia
Rzadko: tachykardia

Zaburzenia naczyniowe
Niezbyt często: niedociśnienie[2], niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: duszność, kaszel
Bardzo rzadko: śródmiąższowa choroba płuc[3]

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: bóle brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia, wymioty
Rzadko: suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby[4]

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Niezbyt często: świąd, nadmierne pocenie się, wysypka
Rzadko: obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Niezbyt często: ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko: ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, osłabienie
Rzadko: objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne
Niezbyt często: zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu
Rzadko: zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi

[1,2,3,4]: szczegółowy opis, patrz podpunkt *„Opis wybranych działań niepożądanych”*

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Niedociśnienie
Niedociśnienie występowało często u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którzy otrzymywali telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, poza standardowymi lekami.

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.

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.

Indapamid

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to reakcje nadwrażliwości, głównie skórne, u osób z predyspozycją do reakcji alergicznych i astmatycznych oraz wysypek plamkowo-grudkowych.

W badaniach klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 25% pacjentów, przy czym u 10% pacjentów stężenie potasu wynosiło <3,2 mmol/l po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu wynosiło 0,41 mmol/l.

Większość działań niepożądanych dotyczących objawów klinicznych i wyników badań laboratoryjnych zależy od dawki.

Zestawienie działań niepożądanych
Podczas stosowania indapamidu obserwowano następujące działania niepożądane sklasyfikowane według częstości w następujący sposób:
Bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (< 1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Bardzo rzadko: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo rzadko: hiperkalcemia
Nieznana: utrata potasu z hipokaliemią, szczególnie ciężką w niektórych populacjach wysokiego ryzyka (patrz punkt 4.4), hiponatremia

Zaburzenia układu nerwowego
Rzadko: zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy, parestezje

Nieznana: omdlenie

Zaburzenia oka
Nieznana: krótkowzroczność, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, wysięk do naczyniówki

Zaburzenia serca
Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca
Nieznana: zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* (które mogą zakończyć się zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5

Zaburzenia naczyniowe
Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze

Zaburzenia żołądka i jelit
Niezbyt często: wymioty.
Rzadko: nudności, zaparcia, suchość w jamie ustnej
Bardzo rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby.
Nieznana: możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4), zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: reakcje alergiczne i astmatyczne, reakcje nadwrażliwości (głównie dotyczące skóry, u pacjentów skłonnych do alergii oraz reakcji astmatycznych), grudkowo-plamiste wysypki
Niezbyt często: plamica
Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy i (lub) pokrzywka, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona
Nieznana: możliwość nasilenia objawów współistniejącego tocznia rumieniowatego układowego, reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Bardzo rzadko: niewydolność nerek

Badania diagnostyczne

Nieznana: wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (patrz punkty 4.4 i 4.5), zwiększenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia kwasu moczowego w osoczu, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

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 181 C, 02-222 Warszawa
Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne informacje, dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek.
Nie stwierdzono działań toksycznych indapamidu w dawkach do 40 mg. Objawy ostrego zatrucia przebiegają głównie w postaci zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej (hiponatremia, hipokaliemia). Klinicznie może się to objawiać nudnościami, wymiotami, niedociśnieniem tętniczym, kurczami mięśni, obwodowymi zawrotami głowy, sennością, splątaniem, wielomoczem lub skąpomoczem, aż do bezmoczu (z powodu hipowolemii).

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.
Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia produktu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach oraz szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, kod ATC: C09CA07

Telmisartan

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT_1). Dzięki wysokiemu powinowactwu, telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1. Telmisartan wybiórczo wiąże się z receptorem AT_1. To wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych, mniej

poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę 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 aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy. U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie nadciśnienia tętniczego pierwotnego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe występuje stopniowo w ciągu 3 godzin. Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego jest osiągane zazwyczaj po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

W ambulatoryjnych pomiarach ciśnienia tętniczego wykazano, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie przez 24 godziny od przyjęcia produktu, w tym również ostatnie 4 godziny przed przyjęciem następnej dawki produktu. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (*through to peak ratio*) stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości wyjściowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są niespójne.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym telmisartan obniża zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe, nie wpływając na częstość pracy serca. Udział działania moczopędnego i natriuretycznego w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa telmisartanu jest porównywalna ze skutecznością leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

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

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

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 wieńcową, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

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

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego 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.

Wykazano, że telmisartan wykazuje podobną skuteczność do ramiprylu w odniesieniu do predefiniowanego drugorzędowego punktu końcowego, złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], który był pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym oceniano działanie ramiprylu w porównaniu z działaniem placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo do grupy stosującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2 954) lub do grupy stosującej placebo (n=2 972), w uzupełnieniu leczenia standardowego. Pozostałe kryteria włączenia były takie, jak w badaniu ONTARGET. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego 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 w odniesieniu do predefiniowanego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nie wykazano korzystnego wpływu telmisartanu na częstość występowania zgonów 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 dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były większe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacznie częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej grupie pacjentów.

W badaniu PRoFESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano większą częstość występowania posocznicy w grupie otrzymującej telmisartan, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, 0,70% wobec 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00–2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była większa 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 podczas stosowania telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonisą 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. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz podpunkt „Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym", powyżej. 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 (*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 z przyczyn sercowo-naczyniowych 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.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
W trwającym cztery tygodnie badaniu z udziałem 76 pacjentów w wieku 6 do < 18 lat z nadciśnieniem tętniczym i znaczną nadwagą, (masa ciała ≥ 20 kg i ≤ 120 kg, średnia masa ciała 74,6 kg) oceniano działanie obniżające ciśnienie tętnicze dwóch dawek telmisartanu - 1 mg/kg (n=29 leczonych) lub 2 mg/kg (n=31 leczonych). Do momentu włączenia nie weryfikowano obecności wtórnego nadciśnienia tętniczego. W przypadku niektórych badanych pacjentów zastosowano dawki większe niż dawki zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, osiągając dawkę dobową porównywalną do dawki 160 mg, którą oceniano u osób dorosłych. Po skorygowaniu o grupę wiekową średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła -14,5 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan w dawce 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan 1 mg/kg oraz -6,0 (2,4) mmHg w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła odpowiednio -8,4 (1,5) mmHg, - 4,5 (1,6) mmHg oraz -3,5 (2,1) mmHg. Zmiana zależała od dawki. Uzyskane w tym badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do < 18 lat wydają się być zasadniczo podobne do danych dotyczących osób dorosłych. Nie oceniono długotrwałej terapii telmisartanem u dzieci i młodzieży. U dzieci i młodzieży obserwowano zwiększenie liczby eozynofilii, którego nie stwierdzano w populacji osób dorosłych. Związek z leczeniem telmisartanem i znaczenie kliniczne nie są znane. Uzyskane dane kliniczne nie pozwalają określić bezpieczeństwa ani skuteczności telmisartanu w populacji dzieci i młodzieży.

Indapamid

Mechanizm działania
Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.

Działanie farmakodynamiczne
Działanie przeciwnadciśnieniowe występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne miało łagodne nasilenie. Utrzymujące się działanie przeciwnadciśnieniowe obserwuje się także u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez czynności nerek.

Podobnie jak w przypadku innych leków moczopędnych, naczyniowy mechanizm działania indapamidu obejmuje:
- zmniejszenie kurczliwości mięśni gładkich naczyń, spowodowane modyfikacją transportu jonowego przez błonę komórkową (głównie jonu wapnia);
- rozszerzenie naczyń spowodowane stymulacją syntezy prostaglandyny PGE_2 i czynnika rozszerzającego naczynia oraz prostacykliny PGI_2 hamującej agregację płytek krwi.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Leki moczopędne tiazydowe i o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne *plateau* i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeśli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:
- nie zaburza metabolizmu lipidów (triglicerydy, frakcja LDL cholesterolu oraz frakcja HDL cholesterolu);
- nie zaburza metabolizmu węglowodanów, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia biodostępność całkowita wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Po 3 godzinach od przyjęcia stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego, czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.
Biodostępność indapamidu jest wysoka (93%). Po podaniu doustnym 2,5 mg indapamidu, maksymalne stężenie w osoczu (t_{max}) uzyskuje się po 1-2 godzinach.

Dystrybucja
Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i alfa-1 kwaśną glikoproteiną. Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.
Wiązanie indapamidu z białkami osocza wynosi ponad 75%.
Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym po wielokrotnym podawaniu indapamidu jest zwiększone w porównaniu do stężenia po jednorazowym podaniu dawki. Stężenie w stanie stacjonarnym jest stabilne w czasie i nie występuje kumulacja.

Metabolizm
Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania cząsteczek macierzystych do pochodnych glukuronidowych, nieposiadających aktywności farmakologicznej.

Eliminacja
Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wielowykładnicza, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, aby telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, bez istotnego wpływu na skuteczność.
Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min), w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

60-80% podanej dawki indapamidu jest wydalane przez nerki. Indapamid jest wydalany głównie w postaci metabolitów, 5% produktu jest wydalane w postaci niezmienionej.
Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin).

Liniowość lub nieliniowość
Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak liniowej zależności między dawkami, a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
W trwającym cztery tygodnie badaniu z udziałem 57 pacjentów w wieku 6 do < 18 lat z nadciśnieniem tętniczym oceniano jako wtórny cel badania właściwości farmakokinetyczne dwóch dawek telmisartanu - 1 mg/kg lub 2 mg/kg. Ocena farmakokinetyki obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz zbadanie różnic związanych z wiekiem. Chociaż badanie było zbyt małe, aby umożliwić pełną ocenę farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyniki są zasadniczo zgodne z wynikami dotyczącymi dorosłych i potwierdzają nieliniowość telmisartanu, zwłaszcza w przypadku wartości C_{max}.

Płeć
Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu - stężenie maksymalne (C_{max}) u kobiet było trzykrotnie, a pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) dwukrotnie większe niż u mężczyzn.

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii obserwowano zmniejszenie stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.
Parametry farmakokinetyczne indapamidu pozostają niezmienione u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności całkowitej do prawie 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, narażenie odpowiadające dawkom terapeutycznym powodowało zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zmiany w hemodynamice nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniom niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli. U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany,

typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne. Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodków, np. zmniejszenie masy ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.
W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego działania klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.
Indapamid nie wykazywał w badaniach działania mutagennego ani rakotwórczego.
Badania toksycznego wpływu na reprodukcję nie wykazały działania embriotoksycznego lub teratogennego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Sodu wodorotlenek
Powidon 25
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 30 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produkt leczniczy YLPIO należy przechowywać w zapieczętowanym blistrze. Tabletki należy wyjmować z blistra krótko przed przyjęciem.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1
Michle, 140 00 Praha 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26597

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.08.2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.01.2025