

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolutris, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki
Tolutris, 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki
Tolutris, 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki
Tolutris, 80 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tolutris, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Tolutris, 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu, 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Tolutris, 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Tolutris, 80 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki:

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu, 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) i 25 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza

Każda tabletki 40 mg + 5 mg + 12,5 mg zawiera 54,3 mg laktozy.

Każda tabletki 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki 108,7 mg laktozy.

Każda tabletki 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki 108,7 mg laktozy.

Każda tabletki 80 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki 108,7 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Tolutris, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki:

okrągłe, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki. Jedna warstwa tabletki jest biała lub prawie biała, oznaczona symbolem „L1”. Druga warstwa tabletki jest brązowożółta, marmurkowa.

Wymiary tabletki: średnica około 10 mm.

Tolutris, 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki:

owalne, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki. Jedna warstwa tabletki jest biała lub prawie biała, oznaczona symbolem „L2”. Druga warstwa tabletki jest różowa, marmurkowa.

Wymiary tabletki: około 18 mm x 9 mm.

Tolutris, 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki:

owalne, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki. Jedna warstwa tabletki jest biała lub prawie biała, oznaczona symbolem „L3”. Druga warstwa tabletki jest pomarańczowa, marmurkowa.

Wymiary tabletki: około 18 mm x 9 mm.

Tolutris, 80 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki:

owalne, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe tabletki. Jedna warstwa tabletki jest biała lub prawie biała, oznaczona symbolem „L4”. Druga warstwa tabletki jest brązowożółta, marmurkowa.

Wymiary tabletki: około 18 mm x 9 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tolutris jest wskazany w terapii zastępczej w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest kontrolowane w odpowiedni sposób podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych złożonych zawierających 2 substancje czynne: telmisartan i hydrochlorotiazyd oraz produktów leczniczych zawierających 1 substancję czynną amlodypinę, podawanych w takich samych dawkach, jak w skojarzeniu, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletko o podanej mocy na dobę.

Nie należy stosować produktu złożonego podczas rozpoczynania leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tolutris, należy uzyskać kontrolę stanu pacjentów podczas podawania ustalonych dawek wszystkich trzech substancji czynnych, stosowanych jednocześnie. Dawkę produktu Tolutris należy określić na podstawie dawek poszczególnych substancji czynnych przyjmowanych przed zmianą leczenia.

W razie konieczności modyfikacji dawki należy indywidualnie dostosować dawkę poszczególnych składników.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Tolutris jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.3). Doświadczenie związane ze stosowaniem skojarzenia telmisartanu z hydrochlorotiazylem u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek jest niewielkie, ale nie wskazuje ono na niekorzystny wpływ na nerki i dostosowanie dawki nie jest uważane za konieczne. Zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4). Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek, dlatego zaleca się normalny schemat dawkowania. Telmisartan i amlodypina nie są eliminowane z organizmu podczas dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Tolutris jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, nie należy stosować dawki większej niż 40 mg+5 mg+12,5 mg raz na dobę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby tiazdy powinny być stosowane z ostrożnością (patrz punkt 4.4).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki amlodypiny. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tolutris u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Tolutris należy przyjmować doustnie, popijając płynem, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne pochodne sulfonamidowe (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, bezmocz).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebytych ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tolutris z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

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

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki amlodypiny.

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.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko 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 leczniczego Tolutris nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu leczniczego Tolutris u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieje niewielkie doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Tolutris u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, w związku z tym zaleca się kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym. Telmisartan nie jest usuwany z krwi przez hemofiltrację i nie podlega dializie.

Zmiany stężenia amlodypiny w surowicy nie są skorelowane ze stopniem uszkodzenia nerek. Amlodypina nie jest eliminowana z organizmu podczas dializy.

Pacjenci ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu

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 soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te, w szczególności zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) zmniejszenie stężenia sodu, powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego Tolutris. W przypadku stosowania HCTZ obserwowano izolowane przypadki hiponatremii z towarzyszącymi objawami neurologicznymi (nudności, postępująca dezorientacja, apatia).

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

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

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

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

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc stosowanie produktu leczniczego Tolutris w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca

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

Wpływ na metabolizm i układ dokrewny

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy kontrolować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych. Cukrzyca utajona może się ujawnić w trakcie leczenia tiazydem.

Leczenie diuretykami powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w produkcie leczniczym Tolutris nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazyd może wystąpić hiperurykemia lub napad dny moczanowej.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, należy w odpowiednich odstępach czasu kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu.

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i alkalozę hipochloremiczną). Objawami ostrzegającymi o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej są suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, bóle mięśniowe, skurcze, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia dotyczące układu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

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

- Hiperkaliemia

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu leczniczego Tolutris, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia. Chociaż nie odnotowano klinicznie znamienych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu leczniczego złożonego z telmisartanu i hydrochlorotiazynu, czynnikami ryzyka związanymi z jej wystąpieniem są niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzycę. Diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu lub sole zawierające potas, powinny być stosowane z dużą ostrożnością podczas terapii produktem leczniczym Tolutris (patrz punkt 4.5).

- Alkalozą hipochloremiczną

Niedobór chlorków na ogół jest umiarkowany i nie wymaga leczenia.

- Hiperkalcemia

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

- Hipomagnezemia

Wykazano, że tiazidy 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 tętniczego u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Choroba niedokrwienna serca

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą niedokrwienną serca może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

Informacje ogólne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z alergią lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie, jednak takie epizody są bardziej prawdopodobne u pacjentów z obciążonym wywiadem. Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazynu.

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

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i jaskra wtórna zamkniętego kąta

Sulfonamidy i leki będące pochodnymi sulfonamidów mogą powodować reakcję idiosynkratyczną wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przejściową 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 terapii produktem leczniczym. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym przerwaniu stosowania leku. W przypadku, gdy nie udaje się opanować ciśnienia wewnątrzgałkowego, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia chirurgicznego lub zachowawczego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania może należeć uczulenie na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

W dwóch badaniach epidemiologicznych z wykorzystaniem danych z duńskiego krajowego rejestru nowotworów złośliwych stwierdzono zwiększenie ryzyka nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC, ang. non-melanoma skin cancer) [raka podstawnokomórkowego (BCC, ang. basal cell carcinoma) i raka kolczystokomórkowego (SCC, ang. squamous cell carcinoma)] w warunkach zwiększającego się łącznego narażenia organizmu na hydrochlorotiazyd (HCTZ) (patrz punkt 4.8). W mechanizmie rozwoju NMCS mogą odgrywać rolę właściwości fotouczulające HCTZ.

Pacjentów przyjmujących HCTZ należy poinformować o ryzyku NMSC i zalecić regularne sprawdzanie, czy na skórze nie pojawiły się nowe zmiany, i szybki kontakt z lekarzem w przypadku stwierdzenia jakichkolwiek podejrzanych zmian skórnych. Pacjentom należy zalecić podejmowanie możliwych działań zapobiegawczych w celu minimalizacji ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych skóry, jak ograniczanie narażania się na działanie światła słonecznego i promieniowania UV, a jeśli to niemożliwe - odpowiednią ochronę. Niepokojące zmiany skórne należy niezwłocznie badać z możliwością wykonania biopsji z oceną histologiczną. U osób, u których w przeszłości występowały NMSC, może być konieczne ponowne rozważenie stosowania HCTZ (patrz również punkt 4.8).

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazynu notowano bardzo rzadko poważne przypadki ostrej toksyczności na układ oddechowy, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS, ang. acute respiratory distress syndrome). Obrzęk płuc zwykle rozwija się w ciągu kilku minut do kilku godzin po przyjęciu hydrochlorotiazynu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić produkt leczniczy

Tolutris i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazyd nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

Pacjenci z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością serca. W trakcie długoterminowych, kontrolowanych placebo badań z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA), w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie z placebo. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Laktoza i sól

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z telmisartanem i hydrochlorotiazydem

Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadko zanotowano takie przypadki podczas stosowania litu z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym produktu leczniczego złożonego z telmisartanu i hydrochlorotiazydu). Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie litu i produktu leczniczego Tolutris (patrz punkt 4.4). Jeśli równoczesne stosowanie tych leków jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze, które mogą spowodować utratę potasu i hipokaliemię (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicyłowy i jego pochodne)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem leczniczym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się kontrolę stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić działanie hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jodowe środki kontrastowe

W przypadku odwodnienia spowodowanego stosowaniem diuretyków istnieje zwiększone ryzyko ostrej czynnościowej niewydolności nerek, zwłaszcza w trakcie stosowania dużych dawek jodowych środków kontrastowych. Wymagane jest nawodnienie przed podaniem jodowego środka kontrastowego.

Produkty lecznicze, które mogą spowodować zwiększenie stężenia potasu lub wywołać hiperkaliemię (np. inhibitory ACE, diuretyki oszczędzające potas, suplementy potasu, sole zawierające potas, cyklosporyna lub inne produkty lecznicze, takie jak sól sodowa heparyny)

Jeżeli istnieje konieczność stosowania tych substancji jednocześnie z produktem zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się kontrolę 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 kontrolować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu leczniczego Tolutris jednocześnie: z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naporstnicy, leki przeciwartmicyjne); z lekami mogącymi wywołać

„torsades de pointes” (w tym niektóre leki przeciwyrytmiczne), dla których hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym, takimi jak:

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

Glikozydy naparstnicy

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

Digoksyna

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

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze (leki doustne i insulina)

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

Metformina

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

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać działanie diuretyczne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe diuretyków tiazydowych i antagonistów receptora angiotensyny II.

U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC₀₋₂₄ i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznane.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Ich działanie może być osłabione.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

Działanie niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone przez hydrochlorotiazyd.

Produkty lecznicze stosowane w dniu (np. probenecyd, sulfinpyrazon i allopuryinol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Jednoczesne podawanie tiazydów może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli zajdzie potrzeba stosowania suplementów wapnia, lub produktów leczniczych oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy kontrolować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksydy

Tiazidy mogą zwiększyć działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

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

Amantadyna

Tiazidy zwiększają ryzyko działań niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne: (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

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

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

Związane z amlodypiną

Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogło powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm skutkujące zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne niniejszej zmiany może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna odpowiednia kontrola kliniczna oraz odpowiednie dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest wskazane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (wlew): U zwierząt, po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu, obserwowano prowadzące do zgonu migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia tętniczego sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: W przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi, jednak mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga kontroli stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Klarytromycyna: Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. Istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia u pacjentów otrzymujących klarytromycynę i amlodypinę. Jeśli amlodypina jest podawana jednocześnie z klarytromycyną, zalecana jest ścisła obserwacja pacjenta.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny): Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiejkolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy kontrolować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna: Jednoczesne wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg z symwastatyną w dawce 80 mg prowadziło do 77% zwiększenia narażenia na symwastatynę w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt leczniczy Tolutris jest przeciwwskazany do stosowania podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tolutris w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie w ciąży jest możliwe tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego leku oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu (patrz punkt 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu 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 ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności rozpocząć inne leczenie. Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy bardzo dokładnie 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 trombocytopenia.

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

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

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny podczas ciąży u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3)

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Tolutris w trakcie karmienia piersią. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych leków posiadających lepszy profil bezpieczeństwa.

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w ciąży

Małe ilości hydrochlorotiazydu przenikają do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan.

Płodność

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

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny

na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tolutris może wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku stosowania produktu Tolutris mogą czasami wystąpić zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenie lub zawroty głowy pochodzenia błędnikowego. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący Tolutris odczuwa zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności

Jeśli u pacjenta wystąpią takie działania niepożądane, należy unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych związanych z leczeniem należą: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienia, zwłaszcza twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk oraz zmęczenie. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały pogrupowane zgodnie z częstością ich występowania według konwencji dotyczącej częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

| Klasyfikacja układów i narządów | Działanie niepożądane | Częstość | | | |
|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------|
| | | Telmisartan + HCTZ | Telmisartan ^a | HCTZ | Amlodypina |
| Zakażenia i zarażenia pasozytnicze | Posocznica, w tym zakończona zgonem | | rzadko ² | | |
| | Zapalenie oskrzeli | rzadko | | | |
| | Zapalenie gardła | rzadko | | | |
| | Zapalenie zatok | rzadko | | | |
| | Zakażenie górnych dróg oddechowych | | niezbyt często | | |
| | Zakażenie układu moczowego | | niezbyt często | | |
| | Zapalenie pęcherza moczowego | | niezbyt często | | |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnokomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)) | | | częstość nieznana ² | |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Niedokrwistość | | niezbyt często | | |
| | Eozynofilia | | rzadko | | |
| | Małopłytkowość | | rzadko | rzadko | bardzo rzadko |
| | Skaza krwotoczna | | | rzadko | |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------------|
| | małopłytkowa | | | | |
| | Niedokrwistość aplastyczna | | | częstość nieznana | |
| | Niedokrwistość hemolityczna | | | bardzo rzadko | |
| | Niewydolność szpiku kostnego | | | bardzo rzadko | |
| | Leukopenia | | | bardzo rzadko | bardzo rzadko |
| | Agranulocytoza | | | bardzo rzadko | |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Reakcja anafilaktyczna | | rzadko | | |
| | Nadwrażliwość | | rzadko | bardzo rzadko | |
| | Reakcja alergiczna | | | | bardzo rzadko |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Hipokaliemia | niezbyt często | | bardzo często | |
| | Hiperurykemia | rzadko | | często | |
| | Hiponatremia | rzadko | rzadko | często | |
| | Hiperkaliemia | | niezbyt często | | |
| | Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą) | | rzadko | | |
| | Hipomagnezemia | | | często | |
| | Hiperkalcemia | | | rzadko | |
| | Alkalozia hipochloremiczna | | | bardzo rzadko | |
| | Zmniejszony apetyt | | | często | |
| | Hiperlipidemia | | | bardzo często | |
| | Hiperglikemia | | | rzadko | bardzo rzadko |
| | Niewłaściwa kontrola cukrzycy | | | rzadko | |
| Zaburzenia psychiczne | Lęk | niezbyt często | rzadko | | niezbyt często |
| | Depresja | rzadko | niezbyt często | rzadko | niezbyt często |
| | Bezsenna | rzadko | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Zaburzenia snu | rzadko | | rzadko | |
| | Splątanie | | | | rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy | często | | rzadko | często |
| | Omdlenia | niezbyt często | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Parestezja | niezbyt często | | rzadko | niezbyt często |
| | Senność | | rzadko | | często |
| | Ból głowy | | | rzadko | często |
| | Drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica | | | | niezbyt często |
| | Hipertonie, neuropatia obwodowa | | | | bardzo rzadko |
| | Zaburzenia pozapiramidowe | | | | częstość nieznana |
| Zaburzenia oka | Zaburzenia widzenia | rzadko | rzadko | rzadko | często |
| | Niewyraźne widzenie | rzadko | | | |
| | Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania | | | | częstość nieznana |
| | Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką | | | | częstość nieznana |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego | niezbyt często | niezbyt często | | |

| | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|---------------|----------------|
| | Szumy uszne | | | | niezbyt często |
| Zaburzenia serca | Tachykardia | niezbyt często | rzadko | | niezbyt często |
| | Zaburzenia rytmu serca | niezbyt często | | rzadko | niezbyt często |
| | Bradykardia | | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Kołatanie serca | | | | często |
| | Migotanie przedsionków | | | | niezbyt często |
| | Zawał mięśnia sercowego | | | | bardzo rzadko |
| Zaburzenia naczyńiowe | Niedociśnienie | niezbyt często | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Niedociśnienie ortostatyczne | niezbyt często | niezbyt często | często | |
| | Martwicze zapalenie naczyń krwionośnych | | | bardzo rzadko | |
| | Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy | | | | często |
| | Zapalenie naczyń krwionośnych | | | | bardzo rzadko |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Duszność | niezbyt często | niezbyt często | | często |
| | Niewydolność oddechowa | rzadko | | bardzo rzadko | |
| | Zapalenie płuc | rzadko | | bardzo rzadko | |
| | Obrzęk płuc | rzadko | | bardzo rzadko | |
| | Kaszel | | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Śródmiąższowa choroba płuc | | bardzo rzadko ^{1,2} | | |
| | Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute respiratory distress syndrome, ARDS) (patrz punkt 4.4) | | | bardzo rzadko | |
| | Zapalenie błony śluzowej nosa | | | | niezbyt często |
| | | | | | |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Biegunka | niezbyt często | niezbyt często | często | często |
| | Suchość błony śluzowej jamy ustnej | niezbyt często | rzadko | | niezbyt często |
| | Wzdęcia | niezbyt często | niezbyt często | | |
| | Ból brzucha | rzadko | niezbyt często | | często |
| | Zaparcia | rzadko | | rzadko | często |
| | Niestrawność | rzadko | niezbyt często | | często |
| | Wymioty | rzadko | niezbyt często | często | niezbyt często |
| | Zapalenie błony śluzowej żołądka | rzadko | | | bardzo rzadko |
| | Dolegliwości żołądkowe | | rzadko | rzadko | |
| | Nudności | | | często | często |
| | Zapalenie trzustki | | | bardzo rzadko | bardzo rzadko |
| | Zmiana rytmu wypróżnień | | | | często |
| | Rozrost dziąseł | | | | bardzo rzadko |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia czynności wątroby | rzadko ² | rzadko ² | | |
| | Żółtaczka | | | rzadko | bardzo rzadko |
| | Zastój żółci | | | rzadko | |
| | Zapalenie wątroby | | | | bardzo rzadko |
| Zaburzenia skóry | Obrzęk | rzadko | rzadko | | bardzo rzadko |

| | | | | | |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| i tkanki podskórnej | naczynioruchowy | | | | |
| | Rumień | rzadko | rzadko | | |
| | Świąd | rzadko | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Wysypka | rzadko | niezbyt często | często | niezbyt często |
| | Nadmierne pocenie się | rzadko | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Pokrzywka | rzadko | rzadko | często | niezbyt często |
| | Wyprysk | | rzadko | | |
| | Wykwity skórne | | rzadko | | |
| | Toksyczne wykwity skórne | | rzadko | | |
| | Zespół toczniopodobny | | | bardzo rzadko | |
| | Reakcje nadwrażliwości na światło | | | rzadko | bardzo rzadko |
| | Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka | | | bardzo rzadko | częstość nieznana |
| | Rumień wielopostaciowy | | | częstość nieznana | bardzo rzadko |
| | Łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wysypka | | | | niezbyt często |
| | Zespół Stevensa-Johnsona, Obrzęk Quinckego, | | | | bardzo rzadko |
| | Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Ból pleców | niezbyt często | niezbyt często | |
| Skurcze mięśni (skurcze kończyn dolnych) | | niezbyt często | niezbyt często | częstość nieznana | często |
| Ból mięśni | | niezbyt często | niezbyt często | | niezbyt często |
| Ból stawów | | rzadko | rzadko | | niezbyt często |
| Ból kończyn (ból nóg) | | rzadko | rzadko | | |
| Ból ścięgna (objawy imitujące zapalenie ścięgien) | | | rzadko | | |
| Toczeń rumieniowaty układowy | | rzadko ¹ | | bardzo rzadko | |
| Obrzęk okolicy kostek | | | | często | |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Zaburzenia czynności nerek | | niezbyt często | częstość nieznana | |
| | Ostra niewydolność nerek | | niezbyt często | niezbyt często | |
| | Cukromocz | | | rzadko | |
| | Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu | | | | niezbyt często |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Zaburzenia erekcji | niezbyt często | | często | niezbyt często |
| | Ginekomastia | | | | niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Ból w klatce piersiowej | niezbyt często | niezbyt często | | niezbyt często |
| | Objawy grypopodobne | rzadko | rzadko | | |
| | Ból | rzadko | | | niezbyt często |
| | Osłabienie | | niezbyt często | częstość nieznana | często |
| | Gorączka | | | częstość nieznana | |
| | Obrzęk | | | | bardzo często |
| | Zmęczenie | | | | często |
| Złe samopoczucie | | | | niezbyt często | |

| | | | | | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|----------------|--|----------------------------|
| Badania diagnostyczne | Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi | niezbyt często | rzadko | | |
| | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi | rzadko | niezbyt często | | |
| | Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi | rzadko | rzadko | | |
| | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych | rzadko | rzadko | | bardzo rzadko ³ |
| | Zmniejszenie stężenia hemoglobiny | | rzadko | | |
| | Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała | | | | niezbyt często |

¹ Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

² Dodatkowe informacje znajdują się w podpunktach poniżej.

³ W większości przypadków związane z cholestazą

^a Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych placebo i leczonych telmisartanem. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania telmisartanu (41,4%) w badaniach kontrolowanych placebo była zazwyczaj porównywalna do częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w przypadku stosowania placebo (43,9%). W powyższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia tętniczego lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

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

Posocznica

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

Śródmiąższowa choroba płuc

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

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC (patrz również punkty 4.4 i 5.1).

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
faks: + 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. Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najbardziej znaczącymi objawami przedawkowania telmisartanu były niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, podwyższenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazynu może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) nasilić arytmie związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naporstnicy lub niektórych leków przeciwarytmicznych. Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie amlodypiny może powodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych oraz odruchowy częstoskurcz. Zgłaszano występowanie znacznego oraz prawdopodobnie długotrwałego niedociśnienia, włączając wstrząs ze skutkiem śmiertelnym. Rzadko zgłaszano występowanie niekardiogenego obrzęku płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, który może wystąpić z opóźnionym początkiem (w ciągu 24-48 godzin po przyjęciu) i wymaga wspomagania wentylacji. Czynniki predysponującymi do wystąpienia niekardiogenego obrzęku płuc mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Telmisartan i amlodypina nie są usuwane przez hemodializę. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyn jest usuwany z organizmu przez hemodializę. Postępowanie zależy od czasu jaki upłynął od przyjęcia leku oraz nasilenia objawów. Należy ściśle monitorować czynność serca i układu oddechowego pacjenta, a leczenie powinno być objawowe i wspomagające. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania może być korzystne podanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy oraz objętość płynów krążących i ilości wydalanego moczu. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego należy pacjenta ułożyć w pozycji leżącej i szybko podać elektrolity oraz płyny uzupełniające objętość wewnątrznaczyniową. Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Podawany dożylnie glukonian wapnia może wpływać korzystnie, zmniejszając blokadę kanałów wapniowych

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; antagoniści angiotensyny II, inne leki złożone, kod ATC: C09DX08

Tolutris jest złożonym produktem leczniczym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan, inhibitor napływu jonów wapnia, amlodypinę i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyn.

Mechanizm działania

Telmisartan jest działającym po podaniu 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 nieznanym jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania obniżającego ciśnienie amlodypiny jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazidy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku mniej więcej w podobnych ilościach. Działanie moczopędne hydrochlorotiazylu powoduje zmniejszenie objętości osocza, zwiększenie aktywności reniny w osoczu, zwiększenie wydzielania aldosteronu, co prowadzi do zwiększenia utraty potasu i wodorowęglanów z moczem oraz zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. Przyjmuje się, że jednoczesne podawanie telmisartanu powoduje, poprzez blokadę układu renina-angiotensyna-aldosteron, zatrzymanie utraty potasu związanej z działaniem środków moczopędnych.

Działanie farmakodynamiczne

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

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne ujawnia się stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiąganym 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, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

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

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

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym amlodypina podawana raz na dobę powoduje klinicznie znamienne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego. Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina nadaje się do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach, działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia trzech substancji czynnych

W podwójnie zaślepionym, trwającym 8 tygodni, badaniu klinicznym (n=393) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia telmisartanu+amlodypiny+hydrochlorotiazydu w dawce 80 mg + 5 mg + 12,5 mg (TAH 80/5/12,5 mg), u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym telmisartanem+amlodypiną w dawce 80 mg + 5 mg (TA 80/5 mg). Pacjenci, którzy po 6-tygodniowym okresie wstępnym nie osiągnęli wartości docelowej zostali losowo podzieleni na dwie grupy TAH 80/5/12,5 mg lub TA 80/5 mg. Po 8 tygodniach w grupie, w której stosowano skojarzoną terapię trzema substancjami czynnymi zaobserwowano znaczącą różnicę pomiędzy skorygowanymi średnimi spadkami ciśnienia rozkurczowego (DBP) i skurczowego (SBP), mierzonymi w spoczynku, w stosunku do wartości wyjściowych wynoszących odpowiednio -3.9 mmHg (95%CI: -5.3 do -2.4; p<0.0001) oraz -5.3 mmHg (95 CI: -7.6 do -3.1; p<0.0001), w porównaniu z grupą z skojarzoną terapią dwoma substancjami czynnymi.

Celem innego badania (n=132) było porównanie działania obniżającego ciśnienie krwi skojarzenia telmisartanu+amlodypiny+hydrochlorotiazydu w dawce 80 mg + 5 mg + 12,5 mg (TAH 80/5/12,5 mg) z działaniem skojarzenia telmisartanu hydrochlorotiazydu w dawce 80 mg + 12,5 mg (TH 80/12,5 mg) u pacjentów z samoistnym ciśnieniem tętniczym z niedostateczną kontrolą. W trwającym 8 tygodni podwójnie zaślepionym badaniu, z 6-tygodniowym okresem wprowadzającym TH 80/12,5 mg pacjenci zostali losowo przydzieleni do leczenia TAH lub TH. Po 8 tygodniach w grupie, w której stosowano skojarzoną terapię trzema substancjami czynnymi zaobserwowano znaczącą różnicę pomiędzy skorygowanymi średnimi spadkami ciśnienia rozkurczowego (DBP) i skurczowego (SBP), mierzonymi w spoczynku, wynoszącą odpowiednio -6,2 mmHg (95%CI: -8,6 do -3,8; p<0,0001) i -8,6 mmHg (95 CI: -13,0 do -4,1; p=0,0002), w porównaniu z grupą z skojarzoną terapią dwoma substancjami czynnymi.

W trakcie 4-tygodniowego okresu wstępnego, w 8-tygodniowym badaniu (n=310), pacjenci z nadciśnieniem tętniczym przyjmowali skojarzenie telmisartanu+amlodypiny TA 40/5 mg. Pacjenci z niekontrolowanym pomimo leczenia TA nadciśnieniem zostali po 4 tygodniach losowo podzieleni, na okres 2 tygodni, na grupy terapii skojarzonej TAH 40/5/12,5 mg lub TA 40/5 mg. Następnie przez 6-tygodniowy okres leczenie pacjentów kontynuowano wyższą dawką TAH 80/10/12,5 mg i TA 80/10 mg. W grupie TAH zaobserwowano istotnie większy spadek średniego SBP w spoczynku, w porównaniu z grupą TA (-18,7 [1,1] vs -12,2 [1,1] mmHg, p<0,001). Podobne wyniki zaobserwowano dla zmian średniego DBP w spoczynku (9,3 [0,6] vs -7,0 [0,6] mmHg; p=0,013).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia dwóch substancji czynnych

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

W łącznej analizie dwóch podobnych 8-tygodniowych podwójnie zaślepiionych badań klinicznych kontrolowanych placebo w porównaniu do produktu złożonego zawierającego walsartan i hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg/25 mg (n=2 121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności) wykazano istotnie większe o 2,2/1,2 mmHg (odpowiednio ciśnienie skurczowe/rozkurczowe; różnica pomiędzy skorygowanymi średnimi zmianami w stosunku do wartości wyjściowych) działanie obniżające ciśnienie krwi na korzyść produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd w dawce 80 mg/25 mg.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

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

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

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

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

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE-I, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania zastosowane także w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie dla standardowo przyjmowanego leczenia. Mediana okresu obserwacji wyniosła 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nie zakończony zgonem, udar mózgu nie zakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie przyjmującej telmisartan i 17,0% w grupie otrzymującej placebo, przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% CI; 0,81–1,05; p=0,22)]. W odniesieniu do drugorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca nie zakończony zgonem oraz udar mózgu nie zakończony zgonem) wykazano korzyści związane ze stosowaniem telmisartanu w porównaniu do placebo [0,87 (95% CI; 0,76-1,00, p=0,048)]. Nie wykazano różnic między badanymi grupami w zakresie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03; 95% CI; 0,85-1,24).

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

występowanie niedociśnienia.

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

W badaniu PRoFESS (ang. 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 do placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

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

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.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

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

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

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

Badania epidemiologiczne nad długotrwałym stosowaniem hydrochlorotiazydu wykazały, że zmniejsza on ryzyko śmiertelności i zachorowalności u pacjentów z chorobami serca i naczyń.

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

Badanie dotyczące zapobiegania zawałowi mięśnia sercowego (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie dotyczące zachorowalności

i śmiertelności - ALLHAT (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg na dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg na dobę (inhibitor ACE) jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniu tętniczym.

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z nadciśnieniem tętniczym, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał mięśnia sercowego lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub inna choroba sercowo-naczyniowa o podłożu miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w pierwszorzędownym punkcie końcowym pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. W obrębie drugorzędownego punktu końcowego częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę w porównaniu do grupy otrzymującej chlorotalidon (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn pomiędzy leczeniem amlodypiną a leczeniem chlorotalidonem. RR 0,96; 95% CI [0,89-1,02], p=0,20.

Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry

Na podstawie danych dostępnych z badań epidemiologicznych stwierdzono związek między łączną dawką HCTZ a występowaniem NMSC. W jednym z badań uczestniczyło 71 533 osób z BCC i 8 629 osób z SCC, które porównywano z grupami kontrolnymi z tej samej populacji obejmującymi odpowiednio 1 430 833 i 172 462 osoby. Duży stopień narażenia na HCTZ (łączna dawka $\geq 50 000$ mg) wiązał się ze skorygowanym OR dla BCC rzędu 1,29 (95% CI: 1,23-1,35), a dla SCC rzędu 3,98 (95% CI: 3,68-4,31). Stwierdzono wyraźną zależność między łączną dawką a skutkiem zarówno w przypadku BCC, jak i SCC. W innym badaniu wykazano możliwy związek stopnia narażenia na HCTZ z występowaniem nowotworów złośliwych warg (SCC): w badaniu porównywano 633 przypadki nowotworów złośliwych warg i 63 067 osób z tej samej populacji tworzących grupę kontrolną z zastosowaniem strategii jednoczesnego zbioru ryzyka. Stwierdzono zależność między łączną dawką a odpowiedzią ze skorygowanym OR rzędu 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), które wzrastało do OR 3,9 (3,0-4,9) w przypadku dużego stopnia narażenia (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek (~100 000 mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie jest osiągane po 0,5 do 1,5 godziny. Całkowita biodostępność telmisartanu w dawkach 40 mg i 160 mg wynosiła odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu tabletki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu osiąga podobny poziom, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Niewielkie zmniejszenie pola pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Amlodypina: Po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi 6-12 godzinach od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64 do 80%. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu leczniczego Tolutris, maksymalne stężenie

hydrochlorotiazyd zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazyd, jego całkowita biodostępność wynosiła około 60%.

Dystrybucja

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

Amlodypina: Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że około 97,5% znajdującej się w krążeniu amlodypiny ulega związaniu z białkami osocza.

Hydrochlorotiazyd wiąże się z białkami osocza w 64%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi $0,83 \pm 0,3$ 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 cytochrom P450.

Amlodypina: Okres półtrwania w fazie końcowej eliminacji wynosi około 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

Eliminacja

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

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydalaniu około 60% metabolitów.

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 lub nieliniowość

Telmisartan: Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg ze wzrostem stężenia w osoczu (C_{\max} i AUC) większym niż proporcjonalny do wzrostu dawki. Podczas wielokrotnego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Amlodypina i hydrochlorotiazyd wykazują farmakokinetykę liniową.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się w populacji osób w podeszłym wieku i młodszych pacjentów.

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób starszych i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym zwiększeniem AUC oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla grupy wiekowej objętej badaniem.

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 jest więc konieczna modyfikacja

dawkowania.

Zanotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazydu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie obserwowano mniejsze stężenia w osoczu. Telmisartan silnie wiąże się z białkami osocza u osób z niewydolnością nerek i nie można go usunąć za pomocą dializy. Okres półtrwania w fazie eliminacji pozostał niezmienny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, szybkość eliminacji hydrochlorotiazydu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirensiem kreatyniny na poziomie 90 ml/min, okres półtrwania w fazie eliminacji hydrochlorotiazydu był wydłużony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania eliminacji wynosi 34 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1,25 i 20 mg raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio u osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/h oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/h. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane zgłaszane dla dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Związane z telmisartanem i hydrochlorotiazydem

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

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących czerwonych krwinek (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia błony śluzowej 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 wpływu telmisartanu na płodność u kobiet lub mężczyzn.

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 hydrochlorotiazylem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

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

Związane z amlodypiną

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie* większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon K30

Sodu wodorotlenek

Laktoza jednowodna

Meglumina

Krospowidon

Celuloza mikrokrystaliczna

Sodu stearylofumaratan

Skrobia żelowana

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w tabletkach 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, 80 mg + 10 mg + 12,5 mg oraz 80 mg + 10 mg + 25 mg)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w tabletkach 80 mg + 5 mg + 12,5 mg oraz 80 mg + 10 mg + 12,5 mg)

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 i wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC//Aluminium: 28, 30, 56, 60, 84 lub 90 tabletek, w tekturowym pudełku.

Blister kalendarzykowy z folii OPA/Aluminium/PVC//Aluminium: 28, 56 lub 84 tabletki, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tolutris, 40 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki
Pozwolenie nr 28301

Tolutris, 80 mg + 5 mg + 12,5 mg, tabletki
Pozwolenie nr 28302

Tolutris, 80 mg + 10 mg + 12,5 mg, tabletki
Pozwolenie nr 28303

Tolutris, 80 mg + 10 mg + 25 mg, tabletki
Pozwolenie nr 28304

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.03.2024

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

20.09.2025