

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmidon, 40 mg+12,5 mg, tabletki

Telmidon, 80 mg+12,5 mg, tabletki

Telmidon, 80 mg+25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 90,36 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki zawiera 193,22 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki zawiera 180,72 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki 40 mg+12,5 mg: białe lub prawie białe po jednej stronie i czerwone, ewentualnie nakrapiane, po drugiej stronie, dwustronnie wypukłe, dwuwarstwowe, podłużne, niepowlekane tabletki o długości około 13 mm i szerokości 6,2 mm, z oznaczeniem "T1" na czerwonej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki 80 mg+12,5 mg: białe lub prawie białe po jednej stronie i czerwone, ewentualnie nakrapiane, po drugiej stronie, dwustronnie wypukłe, dwuwarstwowe, podłużne, niepowlekane tabletki o długości ok. 16,2 mm i szerokości 7,9 mm, z oznaczeniem "T2" na czerwonej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki 80 mg+25 mg tabletki: białe lub prawie białe po jednej stronie i żółte, ewentualnie nakrapiane, po drugiej stronie, dwustronnie wypukłe, dwuwarstwowe, podłużne, niepowlekane tabletki, o długości ok. 16,2 mm i szerokości 7,9 mm, z oznaczeniem "T2" na żółtej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego.

Produkt leczniczy złożony Telmidon o mocy 40 mg+12,5 mg i 80 mg+12,5 mg (40 mg telmisartanu+12,5 mg hydrochlorotiazydu i 80 mg telmisartanu+12,5 mg hydrochlorotiazydu) jest wskazany u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem.

Produkt leczniczy złożony Telmidon o mocy 80 mg+25 mg (80 mg telmisartanu+25 mg

hydrochlorotiazydu) jest wskazany u osób dorosłych, u których ciśnienie krwi nie jest odpowiednio kontrolowane podczas stosowania produktu Telmidon o mocy 80 mg +12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazydu) lub dorosłych, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu w oddzielnych preparatach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Telmidon należy stosować u pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas monoterapii telmisartanem. Przed zastosowaniem produktu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych. Gdy jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na podawanie produktu złożonego.

- Telmidon o mocy 40 mg+12,5 mg może być stosowany raz na dobę przez pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania telmisartanu w dawce 40 mg.
- Telmidon o mocy 80 mg+12,5 mg może być stosowany raz na dobę przez pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania telmisartanu w dawce 80 mg.
- Telmidon o mocy 80 mg+25 mg może być stosowany raz na dobę przez pacjentów, u których ciśnienie krwi nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania produktu Telmidon o mocy 80 mg+12,5 mg lub u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia tętniczego podczas stosowania telmisartanu i hydrochlorotiazydu w oddzielnych preparatach.

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się okresową kontrolę czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 40 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu raz na dobę. Stosowanie produktu Telmidon jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tiazydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Telmidon u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki Telmidon przeznaczone są do stosowania raz na dobę, doustnie i powinny być przyjmowane z płynem, z posiłkiem lub bez.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed zastosowaniem produktu leczniczego Telmidon powinien być przechowywany w szczelnym blistrze z powodu właściwości higroskopijnych tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra tuż przed podaniem (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne substancje będące pochodnymi sulfonamidów (hydrochlorotiazyd jest pochodną sulfonamidów).
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Cholestaza i niedrożność dróg żółciowych.

- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Hipokaliemia oporna na leczenie, hiperkaliemia.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Telmidon z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (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 podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać, a w razie potrzeby rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Produktu leczniczego Telmidon nie wolno stosować u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Telmidon u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą spowodować wystąpienie śpiączki wątrobowej. Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania produktu Telmidon u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Produktu leczniczego Telmidon nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczeń ze stosowaniem produktu Telmidon u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki. Doświadczenia z użyciem produktu Telmidon są ograniczone u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, dlatego zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana ze stosowaniem diuretyku tiazydowego.

Hipowolemia wewnątrznaczyniowa

U pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) niedoborem sodu na skutek intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów może wystąpić objawowe niedociśnienie, szczególnie po pierwszej dawce. Takie zaburzenia należy wyrównać przed podaniem produktu Telmidon.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Dlatego nie zaleca się podwójnej blokady układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkt 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 z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak więc nie zaleca się stosowania produktu Telmidon.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa zawężająca

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

Wpływ na metabolizm i układ wewnętrzwydzielniczy

Leczenie tiazydem może zaburzać tolerancję glukozy. U pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i telmisartanem może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy we krwi oraz dostosować dawkę insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych w razie potrzeby. W trakcie leczenia tiazydem może się ujawnić cukrzyca utajona.

Leczenie diuretykami tiazydowymi powoduje zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, jednak po dawce 12,5 mg zawartej w preparacie Telmidon nie odnotowano żadnego lub niewielki wpływ na ich stężenie.

U niektórych pacjentów przyjmujących tiazidy może wystąpić hiperurykemia lub jawna dna moczanowa.

Zaburzenia elektrolitowe

Tak jak w przypadku wszystkich pacjentów przyjmujących diuretyki, należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

Tiazidy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej (w tym hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Objawy świadczące o zaburzeniach równowagi wodno-elektrolitowej to: suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, męczliwość mięśni, obniżone ciśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8).

- Hipokaliemia

Chociaż w przypadku stosowania diuretyków tiazydowych może dojść do hipokaliemii, jednoczesne stosowanie telmisartanu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną przez diuretyki. Ryzyko hipokaliemii jest większe u pacjentów z marskością wątroby, pacjentów z nasiloną diurezą, 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 Telmidon, na receptor angiotensyny II (AT₁) może wystąpić hiperkaliemia. Chociaż nie odnotowano klinicznie istotnych przypadków hiperkaliemii podczas stosowania produktu Telmidon, czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzyca. Leki

moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas należy stosować z dużą ostrożnością podczas leczenia produktem Telmidon (patrz punkt 4.5).

- **Hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna**

Nie ma dowodów na to, aby Telmidon zmniejszał lub zapobiegał hiponatremii wywołanej stosowaniem diuretyków. Niedobór chlorków na ogół jest niewielki i nie wymaga leczenia.

- **Hiperkalcemia**

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

- **Hipomagnezemia**

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezemia (patrz punkt 4.5).

Laktoza jednowodna

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy lub fruktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy.

Różnice etniczne

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów receptora angiotensyny II, telmisartan jest wyraźnie mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem.

Inne

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z niedokrwieniem serca lub mózgu może spowodować zawał serca lub udar.

Informacje ogólne

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

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub aktywacji tocznia rumieniowatego układowego po przyjęciu diuretyków tiazydowych, w tym hydrochlorotiazydu.

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

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

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować reakcję idiosynkrazji, wywołującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, ostrą przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę z zamkniętym kątem przesączania. Objawy to nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia terapii. Nie leczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Leczenie w pierwszej kolejności polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. W przypadku, gdy nie udaje się wyrównać 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). 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 narażenia 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).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i zwiększenie jego toksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania z inhibitorami konwertazy angiotensyny. Rzadkie przypadki obserwowano również podczas stosowania z antagonistami receptora angiotensyny II (w tym z produktem Telmidon). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Telmidon (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

Produkty lecznicze związane z utratą potasu i hipokaliemią (np. inne diuretyki kaliuretyczne, środki przeczyszczające, kortykosteroidy, ACTH, amfoterycyna, karbenoksolon, sól sodowa penicyliny G, kwas salicylowy i jego pochodne)

Jeżeli te substancje są stosowane z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić wpływ hydrochlorotiazylu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Jeżeli te substancje są stosowane z produktem złożonym zawierającym hydrochlorotiazyd i telmisartan, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG w czasie stosowania produktu Telmidon jednocześnie z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu w surowicy (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać „torsades de pointes” (w tym z niektórymi lekami przeciwartmicznymi), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem predysponującym do wystąpienia „torsades de pointes”:

- leki przeciwartmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid);
- niektóre leki przeciwpowietotyczne: (np. tiorydazyna, chloropromazyna, lewomepromazyna, trifluperazyna, cyjamemazyna, sulpiryd, sultopryd, amisulpiryd, 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 wystąpieniu zaburzeń rytmu serca wywołanych przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

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

Inne środki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Produkty lecznicze przeciwcukrzycowe (produkty doustne i insulina)

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

Metformina

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

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic jonowymiennych.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

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 działanie przeciwnadciśnieniowe antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna. Dlatego należy zachować ostrożność podczas takiego leczenia skojarzonego, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić oraz rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a później okresowo.

W jednym badaniu jednoczesne podawanie telmisartanu i ramiprylu spowodowało 2,5-krotne zwiększenie AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tej obserwacji jest nieznanne.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Ich działanie może być osłabione.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

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

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (np. probenecyd, sulfipirazon i allopuryinol)

Może być konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfipirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu 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 konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub leków oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą nasilać działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Środki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

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

Amantadyna

Tiazydy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne (np. cyklofosamid, metotreksat)

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Telmidon u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające. Nie można jednak wykluczyć nieznacznego zwiększenia ryzyka. Mimo że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeśli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II należy ściśle

obserwować z powodu ryzyka wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Istnieją ograniczone doświadczenia dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze ciąży może zmniejszać perfuzję płodowo-łożyskową, a także może powodować działania niepożądane u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Nie należy stosować hydrochlorotiazydu w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia tętniczego w ciąży oraz stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i perfuzji łożyska, bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie może być zastosowane inne leczenie.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego Telmidon podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Zaleca się stosowanie innego leczenia, o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią. Duże dawki tiazydów wywołujące silną diurezę mogą hamować laktację. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Telmidon podczas karmienia piersią. Jeśli produkt Telmidon jest stosowany w okresie karmienia piersią, należy przyjmować możliwie najmniejszą dawkę.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Telmidon może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W przypadku przyjmowania leku Telmidon sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym są zawroty głowy. Rzadko może wystąpić ciężki obrzęk naczynioruchowy ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Telmidon była porównywalna z częstością zgłaszaną dla samego telmisartanu w randomizowanych kontrolowanych badaniach z udziałem 1471 pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej telmisartan z hydrochlorotiazylem (835) lub sam telmisartan (636).

Całkowita częstość i rodzaj działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu złożonego zawierającego 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu były porównywalne z obserwowanymi dla produktu złożonego zawierającego 80 mg telmisartanu i 12,5 mg hydrochlorotiazydu.

Nie ustalono zależności działań niepożądanych od dawki, ani nie wykazano związku z płcią, wiekiem lub rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono, zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową, działania niepożądane zgłaszane

we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p \leq 0,05$) podczas stosowania telmisartanu w skojarzeniu z hydrochlorotiazylem niż w grupie placebo. Działania niepożądane obserwowane dla każdego ze składników podawanych oddzielnie, ale których nie obserwowano w badaniach klinicznych, mogą wystąpić podczas leczenia produktem leczniczym Telmidon.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane przedstawione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: zaostrzenie lub aktywacja toczenia rumieniowatego układowego¹

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: hipokaliemia

Rzadko: hiperurykemia, hiponatremia

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: lęk

Rzadko: depresja

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Niezbyt często: omdlenia, parestezja

Rzadko: bezsenność, zaburzenia snu

Zaburzenia oka

Rzadko: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: tachykardia, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność

Rzadko: niewydolność oddechowa (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie

Rzadko: ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: zaburzenia czynności wątroby/zaburzenia wątroby²

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka,

wzmoczona potliwość, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości
Niezbyt często: ból pleców, kurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko: ból stawów, skurcze mięśni, ból kończyn

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Niezbyt często: zaburzenia erekcji

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

Badania diagnostyczne
Niezbyt często: zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

¹: Na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

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

Dodatkowe informacje na temat poszczególnych składników

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednego ze składników mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Telmidon, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych z zastosowaniem tego produktu.

Telmisartan

Działania niepożądane występowały z podobną częstością u pacjentów otrzymujących placebo i telmisartan.

W badaniach kontrolowanych placebo całkowita częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem telmisartanu (41,4%) była podobna do obserwowanej w grupie placebo (43,9%). Działania niepożądane wymienione poniżej zostały zebrane ze wszystkich badań klinicznych u pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia oraz u pacjentów w wieku 50 lat lub starszych z dużym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Niezbyt często: zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza
Rzadko: posocznica, w tym zakończona zgonem³

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

Zaburzenia układu immunologicznego
Rzadko: nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne

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

Zaburzenia serca
Niezbyt często: bradykardia

Zaburzenia układ nerwowego

Rzadko: senność

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: kaszel

Bardzo rzadko: śródmiąższowa choroba płuc³

Zaburzenia żołądka i jelit

Rzadko: zaburzenia żołądkowe

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Rzadko: wyprysk, wysypka polekowa, wykwity skórne na podłożu toksycznym

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Rzadko: zwyrodnienie stawów, ból 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: osłabienie

Badania diagnostyczne

Rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny

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

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd może powodować lub nasilać hipowolemię, która może prowadzić do zaburzeń elektrolitowych (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania, zgłaszane podczas stosowania samego hydrochlorotiazylu to:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość nieznaną: zapalenie ślinianek

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznaną: nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnocomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: małopłytkowość (czasami z towarzyszącym rumieniem)

Częstość nieznaną: niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznaną: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznaną: niedostateczna kontrola cukrzycy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hipomagnezemia

Rzadko: hiperkalcemia

Bardzo rzadko: alkaloza hipokaliemiczna

Częstość nieznaną: jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, zaburzenia równowagi elektrolitowej,

hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Rzadko: ból głowy

Częstość nieznana: uczucie „pustki” w głowie

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra zamykającego się kąta, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką

Zaburzenia naczyniowe

Częstość nieznana: martwicze zapalenie naczyń

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności

Częstość nieznana: zapalenie trzustki, zaburzenia żołądkowe

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: żółtaczka miąższowa, żółtaczka cholestatyczna

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: zespół o typie tocznia, reakcje nadwrażliwości na światło, zapalenie naczyń skóry, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Częstość nieznana: osłabienie

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Częstość nieznana: śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek, cukromocz

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: gorączka

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana: zwiększenie stężenia triglicerydów

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności wątroby/ zaburzenia wątroby

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

Posocznica

W badaniu PRoFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. 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 mające związek czasowy z przyjmowaniem telmisartanu. Związek przyczynowo-skutkowy nie został jednak ustalony.

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).

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 do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją ograniczone dane dotyczące przedawkowania telmisartanu u ludzi. Nie ustalono, w jakim stopniu hydrochlorotiazyd jest usuwany przez hemodializę.

Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; zgłaszano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy i ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu jest związane z utratą elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) i hipowolemią wskutek nadmiernej diurezy. Najczęstsze objawy przedawkowania to nudności i senność. Hipokaliemia może powodować kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym stosowaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwarytmicznych.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Należy ściśle monitorować stan pacjenta oraz stosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i nasilenia objawów. Sugerowane postępowanie obejmuje wywołanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może być węgiel aktywny. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz szybko podać elektrolity i płyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki,
kod ATC: C09 DA07.

Telmidon jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Skojarzenie tych substancji powoduje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące zmniejszenie ciśnienia krwi w większym stopniu niż każdy składnik osobno.

Telmidon stosowany raz na dobę wywołuje skuteczne i utrzymujące się zmniejszenie ciśnienia krwi we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT₁). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z

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

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

Hydrochlorotiazyd jest diuretykiem tiazydowym. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego tiazydów nie został do końca poznany. Tiazydy wpływają na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych, bezpośrednio zwiększając wydalanie sodu i chlorku w przybliżeniu w podobnych ilościach. Działanie diuretyczne hydrochlorotiazidu 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 diuretyków. W przypadku stosowania hydrochlorotiazidu, diureza rozpoczyna się po 2 godzinach, maksymalne działanie zostaje osiągnięte po około 4 godzinach i utrzymuje się przez 6-12 godzin. Bezpieczeństwo i skuteczność kliniczna

Leczenie nadciśnienia

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

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia produktu leczniczego, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki telmisartanu. Jest to potwierdzone pomiarami wykonanymi podczas największego stężenia leku i stężenia tuż przed podaniem kolejnej dawki (w badaniach kontrolowanych placebo stosunek działania obserwowanego podczas największego stężenia do działania obserwowanego podczas najmniejszego stężenia wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża zarówno ciśnienie skurczowe jak i rozkurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania przeciwnadciśnieniowego telmisartanu jest porównywalna do działania leków przeciwnadciśnieniowych z innych grup (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym badaniu klinicznym (n=687 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności), z udziałem pacjentów nie reagujących na leczenie produktem złożonym o mocy 80 mg+12,5 mg, obserwowano zwiększone działanie obniżające ciśnienie krwi dawki 80 mg + 25 mg, wynoszące 2,7/1,6 mm Hg (SBP/DBP), w porównaniu do kontynuacji leczenia dawką 80 mg + 12,5 mg (różnica skorygowanych średnich zmian w stosunku do wartości początkowej). W kontynuacji badania z zastosowaniem dawki 80 mg+25 mg, ciśnienie krwi ulegało dalszemu obniżeniu, prowadząc do całkowitego zmniejszenia o 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP).

W analizie zbiorczej dwóch podobnych 8-tygodniowych podwójnie zaślepionych badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których porównywano walsartan+hydrochlorotiazyd w dawce 160 mg+25 mg (n=2121 pacjentów ocenianych pod względem skuteczności), wykazano znacznie większe

działanie obniżające ciśnienie krwi, wynoszące 2,2/1,2 mm Hg (SBP/DBP) skojarzenia telmisartanu i hydrochlorotiazynu w dawce 80 mg+25 mg (różnica skorygowanych średnich zmian w stosunku do wartości początkowej).

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 przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów otrzymujących telmisartan była znacznie mniejsza niż u pacjentów otrzymujących inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę.

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu klinicznym ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównywano wpływ telmisartanu, ramiprylu oraz jednoczesnego podawania telmisartanu i ramiprylu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25620 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych, z chorobą wieńcową, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwinnym (TIA), chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z udokumentowanym uszkodzeniem narządów docelowych (np. retinopatią, przerostem lewej komory serca, makro- i mikroalbuminurią) w wywiadzie, 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) i obserwowano przez średnio 4,5 roku.

Wykazano podobne działanie telmisartanu i ramiprylu w zakresie zmniejszenia częstości występowania pierwszorzędnego 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 (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), w którym porównywano działanie ramiprylu i placebo.

W badaniu klinicznym TRANSCEND, pacjentów z nietolerancją inhibitorów ACE, którzy spełniali pozostałe kryteria włączenia do badania jak w badaniu ONTARGET, losowo przydzielono do grupy przyjmującej telmisartan w dawce 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), podawane jako uzupełnienie standardowo przyjmowanego leczenia. Średni okres obserwacji wyniósł 4 lata i 8 miesięcy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy częstości występowania pierwszorzędnego 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, ze współczynnikiem 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 występowała hiperkaliemia, niewydolność nerek, niedociśnienie oraz omdlenia. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w tej populacji 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 zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu do placebo, 0,70% vs. 0,49% [ryzyko względne 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%) [ryzyko względne 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.

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego lub chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie, lub z cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz powyżej „Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego”.

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 hydrochlorotiazynu wykazały, że zmniejsza on ryzyko śmiertelności i zachorowalności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Wpływ produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd na śmiertelność i zachorowalność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest dotychczas poznany.

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 1 724 626 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).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków zrezygnowała z obowiązku przedkładania wyników badań stosowania telmisartanu z hydrochlorotiazylem we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w nadciśnieniu tętniczym (patrz punkt 4.2, stosowanie u dzieci i młodzieży)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Telmisartan: Po podaniu doustnym maksymalne stężenie występuje 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 podobną wartość, 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 wielokrotnego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu.

Hydrochlorotiazyl: Po doustnym podaniu produktu Telmidon, maksymalne stężenie hydrochlorotiazylu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazylu, jego całkowita biodostępność wynosi około 60%.

Dystrybucja

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

Hydrochlorotiazyl wiąże się z białkami osocza w 68%, a jego pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,83 - 1,14 l/kg.

Metabolizm

Telmisartan: Telmisartan jest metabolizowany przez sprzężanie do farmakologicznie nieczynnego 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 bierze udziału cytochrom P450.

Hydrochlorotiazyl: Hydrochlorotiazyl nie jest metabolizowany w organizmie ludzkim.

Eliminacja

Telmisartan: Po podaniu dożylnym lub doustnym telmisartanu znakowanego węglem ¹⁴C większa część podanej dawki (> 97%) została usunięta z kałem drogą wydalania żółciowego. Jedyne niewielkie ilości zostały wykryte w moczu.

Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1500 ml/min.

Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany jako niezmieniona substancja 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/ nieliniowość

Farmakokinetyka doustnie podanego telmisartanu jest nieliniowa w zakresie dawek od 20 mg do 160 mg, ze zwiększeniem stężenia w osoczu (C_{max} i AUC) większym niż proporcjonalne do zwiększenia dawki.

Hydrochlorotiazyd wykazuje farmakokinetykę liniową.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

Stężenia telmisartanu w osoczu są na ogół 2-3 razy większe u kobiet niż u mężczyzn. Jednakże w badaniach klinicznych nie wykazano istotnie wzmożonej reakcji na produkt leczniczy lub zwiększonej częstości występowania niedociśnienia ortostatycznego u kobiet. Nie ma więc potrzeby modyfikacji dawkowania. Znotowano tendencję do większego stężenia hydrochlorotiazynu w osoczu u kobiet niż u mężczyzn. Nie uważa się jej za istotną klinicznie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie nerkowe nie wpływa na klirens telmisartanu. Na podstawie niewielkiego doświadczenia z pacjentami z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min, średnio około 50 ml/min) nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Telmisartanu nie można usunąć z krwi za pomocą hemodializy. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, szybkość eliminacji hydrochlorotiazynu jest zmniejszona. W typowym badaniu, u pacjentów ze średnim klirens kreatyniny wynoszącym 90 ml/min, okres półtrwania w fazie eliminacji hydrochlorotiazynu był wydłużony. U pacjentów bez czynności nerek, okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 34 godziny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie prowadzono dodatkowych badań przedklinicznych z użyciem produktu złożonego o mocy 80 mg+25 mg.

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa, dotyczących jednoczesnego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazynu u szczurów i psów z prawidłowym ciśnieniem, dawki powodujące narażenie 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.

Dane toksykologiczne, znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących krwinek czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany

hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, hipertrofię lub hiperplazję komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenia śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i izolując zwierzęta w grupach. U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z hydrochlorotiazylem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Jednakże szerokie doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazylu u ludzi nie wykazały związku pomiędzy jego stosowaniem a częstszym występowaniem nowotworów.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Mannitol

Sodu wodorotlenek

Meglumina

Powidon (K30)

Magnezu stearynian

Sodu stearylofumaratan

Żelaza tlenek czerwony (E172) [tabletki 40 mg/12,5 mg i 80 mg/12,5 mg]

Żelaza tlenek żółty (E 172) [tabletki 80 mg/25 mg]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium.

Wielkości opakowań: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 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

Niezużyty produkt lub pochodzące z niego odpady powinny być usuwane zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23278, 23279, 23280

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27.06.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.06.2020