

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Telmix Plus, 40 mg + 12,5 mg, tabletki

Telmix Plus, 80 mg + 12,5 mg, tabletki

Telmix Plus, 80 mg + 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Telmix Plus, 40 mg + 12,5 mg

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 90,36 mg, mannitol 170,34 mg.

Telmix Plus, 80 mg + 12,5 mg

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 193,22 mg, mannitol 340,68 mg.

Telmix Plus, 80 mg + 25 mg

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu i 25 mg hydrochlorotiazydu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza jednowodna 180,72 mg, mannitol 340,68 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Telmix Plus, 40 mg + 12,5 mg

Białe lub prawie białe z jednej strony, czerwone, marmurkowe z możliwymi plamkami z drugiej strony, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe, podłużne tabletki z wytłoczonym oznaczeniem T1 po czerwonej stronie i gładkie po drugiej.

Telmix Plus, 80 mg + 12,5 mg

Białe lub prawie białe z jednej strony, czerwone, marmurkowe z możliwymi plamkami z drugiej strony, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe, podłużne tabletki z wytłoczoną literą T2 po czerwonej stronie i gładkie po drugiej.

Telmix Plus, 80 mg + 25 mg

Białe lub prawie białe z jednej strony, żółte, marmurkowe z możliwymi plamkami z drugiej strony, obustronnie wypukłe, dwuwarstwowe, podłużne tabletki z wytłoczoną literą T2 po żółtej stronie i gładkie po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego.

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

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, dawka produktu Telmix Plus nie może być większa niż 40 mg+12,5 mg raz na dobę. Stosowanie produktu Telmix Plus u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane.

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Telmix Plus u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletki produktu Telmix Plus należy przyjmować doustnie, raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować podczas posiłku lub 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).
- Oporna na leczenie hipokaliemia, hiperkalcemia.
- Jednoczesne stosowanie z produktami zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia antagonistą receptora angiotensyny II nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Ponieważ telmisartan jest eliminowany głównie z żółcią, stosowanie produktu Telmix Plus jest przeciwwskazane u pacjentów z zastojem żółci, niedrożnością dróg żółciowych lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszonego klirensu wątrobowego telmisartanu.

Ponadto należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Telmix Plus pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ nieznaczące zmiany równowagi wodno-elektrolitowej mogą sprzyjać wystąpieniu śpiączki wątrobowej. Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu złożonego u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jednej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepieniu nerki

Produktu Telmix Plus nie wolno stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.3). Brak doświadczenia odnośnie stosowania produktu Telmix Plus u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki. Istnieje niewielkie doświadczenie w stosowaniu produktu Telmix Plus u pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek, w związku z tym zaleca się okresowe oznaczanie stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy krwi. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić azotemia związana z podawanym diuretykiem tiazydowym.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia sodu, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia wodno-elektrolitowe należy wyrównać przed podaniem produktu Telmix Plus.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

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

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

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie reagują na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. U takich pacjentów nie zaleca się więc stosowania produktu Telmix Plus.

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

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

Wpływ na metabolizm i układ wewnątrzwydzielniczy

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

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

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

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

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).

Objawami ostrzegawczymi zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej są: suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzmożone pragnienie, astenia, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, męczliwość mięśni, niedociśnienie tętnicze, oliguria, tachykardia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności i wymioty (patrz punkt 4.8).

- **Hipokaliemia**

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

- **Hiperkaliemia**

Z drugiej strony, z powodu antagonistycznego działania telmisartanu, składnika produktu Telmix Plus, na receptor angiotensyny II (AT_1) może wystąpić hiperkaliemia. Mimo że nie odnotowano klinicznie znamiennych przypadków wystąpienia hiperkaliemii związanej ze stosowaniem produktu Telmix Plus, czynniki ryzyka jej wystąpienia to: niewydolność nerek i (lub) niewydolność serca oraz cukrzyca. Należy zachować ostrożność podczas stosowania diuretyków oszczędzających potas, suplementów potasu lub substytutów soli kuchennej zawierających potas jednocześnie z produktem Telmix Plus (patrz punkt 4.5).

- **Hiponatremia i zasadowica hipochloremiczna**

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

- **Hiperkalcemia**

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

- **Hipomagnezemia**

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

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.

Różnice etniczne

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

Inne

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

Informacje ogólne

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

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

Ostra toksyczność na układ oddechowy

Po przyjęciu hydrochlorotiazydu 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 hydrochlorotiazydu. Początkowo objawy obejmują duszność, gorączkę, osłabioną czynność płuc i niedociśnienie tętnicze. Jeśli podejrzewa się rozpoznanie ARDS, należy odstawić Telmix Plus i zastosować odpowiednie leczenie. Hydrochlorotiazydu nie należy podawać pacjentom, u których wcześniej po przyjęciu hydrochlorotiazydu wystąpił ARDS.

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

Hydrochlorotiazyd, będący sulfonamidem, może powodować reakcję idiosynkratyczną prowadzącą do nadmiernego nagromadzenia płynu między naczyniówką a twardówką z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta.

Objawy obejmują nagłe zmniejszenie ostrości widzenia lub ból oczu, które zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia leczenia. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazydu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, należy rozważyć niezwłoczne podjęcie leczenia zachowawczego lub chirurgicznego. Do czynników ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta 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 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).

Laktoza jednowodna i mannitol

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

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów konwertazy angiotensyny obserwowano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i nasilenie jego toksyczności. Rzadkie przypadki zgłoszono również dla antagonistów receptora angiotensyny II (w tym telmisartanu). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i produktu Telmix Plus (patrz punkt 4.4). Jeśli takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy kontrolować stężenie litu w surowicy.

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

Jeśli konieczne jest stosowanie tych substancji jednocześnie z produktem Telmix Plus, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Mogą one nasilić wpływ hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

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

Jeśli konieczne jest stosowanie tych substancji jednocześnie z produktem Telmix Plus, zaleca się monitorowanie stężenia potasu w osoczu. Jak wynika z doświadczenia w stosowaniu innych produktów leczniczych, które wpływają na układ renina-angiotensyna, jednoczesne stosowanie powyższych produktów leczniczych może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy i w związku z tym nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

Produkty lecznicze, na które wpływają zaburzenia stężenia potasu w surowicy

Należy okresowo oznaczać stężenie potasu w surowicy oraz wykonywać badania EKG podczas jednoczesnego stosowania produktu Telmix Plus z produktami leczniczymi, na których działanie wpływają zmiany stężenia potasu (np. glikozydy naparstnicy, leki przeciwartmyczne) oraz z następującymi lekami mogącymi wywołać *torsades de pointes* (w tym niektórymi lekami przeciwartmicznymi), ponieważ hipokaliemia jest czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu *torsades de pointes*:

- leki przeciwartmyczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwartmyczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid);
- niektóre leki przeciwpchotyczne: (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 powstawaniu arytmii wywołanej glikozydami naparstnicy (patrz punkt 4.4).

Digoksyna

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

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Telmisartan może nasilać działanie hipotensyjne innych leków przeciwnadciśnieniowych.

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

Leki przeciwcukrzycowe (doustne i insulina)

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

Metformina

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

Kolestyramina i kolestypol (żywice)

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone w obecności żywic wymieniających aniony.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

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

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

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Działanie amin presyjnych może być osłabione.

Niedepolaryzujące środki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna)

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

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (np. probenecyd, sulfinpirazon i allopurynol)

Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Sole wapnia

Diuretyki tiazydowe mogą zwiększyć stężenie wapnia w surowicy w związku z jego zmniejszonym wydalaniem. Jeśli konieczne jest stosowanie suplementów wapnia lub leków powodujących zwiększenie stężenia wapnia w osoczu (np. witaminy D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i odpowiednio dostosować dawkę wapnia.

Beta-adrenolityki i diazoksyd

Tiazydy mogą nasilać działanie hiperglikemizujące beta-adrenolityków i diazoksydu.

Leki przeciwcholinergiczne (np. atropina, biperyden)

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

Amantadyna

Tiazydy zwiększają ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych wywoływanych przez amantadynę.

Środki cytotoksyczne (np. cyklofosfamid, metotreksat)

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

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

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia), patrz punkt 5.3.

Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czaszki i czynności nerek.

Noworodki, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Doświadczenia ze stosowaniem hydrochlorotiazydu podczas ciąży, a zwłaszcza w pierwszym trymestrze, są ograniczone. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu stosowanie tego leku w drugim i trzecim trymestrze może prowadzić do zmniejszenia perfuzji płodowo-łożyskowej oraz wywoływać zaburzenia u płodu i noworodka, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazyd nie należy stosować w leczeniu obrzęków spowodowanych ciążą, w leczeniu nadciśnienia ciążowego i stanu przedrzucawkowego, 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 innego leczenia.

Karmienie piersią

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania produktu Telmix Plus w trakcie karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. W trakcie karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów, posiadających ustalony profil bezpieczeństwa stosowania podczas laktacji.

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Telmix Plus może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas jego stosowania mogą czasami występować zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W kontrolowanym, randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem 1471 pacjentów, 835 pacjentów otrzymywało telmisartan i hydrochlorotiazyd, a 636 sam telmisartan. Całkowita częstość występowania działań niepożądanych w trakcie stosowania produktu złożonego zawierającego telmisartan i hydrochlorotiazyd była porównywalna z częstością ich występowania w trakcie stosowania samego telmisartanu. Zależna od dawki częstość występowania działań niepożądanych nie została ustalona, nie zaobserwowano korelacji z płcią, wiekiem i rasą pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane we wszystkich badaniach klinicznych, występujące częściej ($p \leq 0,05$) w przypadku stosowania skojarzenia telmisartanu i hydrochlorotiazydu niż w przypadku stosowania placebo, zostały przedstawione poniżej zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową. Podczas stosowania produktu Telmix Plus mogą wystąpić działania niepożądane, które dotyczą poszczególnych substancji czynnych podawanych osobno, a które nie zostały zaobserwowane w badaniach klinicznych.

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

W każdej grupie częstości działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z malejącą ciężkością.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Rzadko:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie gardła, zapalenie zatok
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Zaostrzenie lub aktywacja toczenia rumieniowatego układowego ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Hipokaliemia
Rzadko:	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Niepokój
Rzadko:	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego
Niezbyt często:	Omdlenie, parestezja
Rzadko:	Bezsenna noc, zaburzenia snu
Zaburzenia oka	
Rzadko:	Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Częstość nieznana:	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często:	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Tachykardia, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyń	
Niezbyt często:	Niedociśnienie, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Duszność
Rzadko:	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc oraz obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	Biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcie
Rzadko:	Ból brzucha, zaparcie, niestrawność, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), rumień, świąd, wysypka, nadmierne pocenie się, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Ból pleców, bolesne skurcze mięśni, ból mięśni
Rzadko:	Ból stawów, kurcze mięśni, ból kończyn
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia erekcji
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Ból w klatce piersiowej
Rzadko:	Objawy grypopodobne, ból
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często:	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Rzadko:	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

1: Na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu.

2: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie "Opis wybranych działań niepożądanych", poniżej.

Informacje dodatkowe o poszczególnych składnikach

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

Telmisartan

Działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych telmisartanem i otrzymujących placebo.

W badaniach kontrolowanym placebo, całkowita częstość występowania działań niepożądanych w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan (41,4%) była porównywalna do częstości w grupie otrzymującej placebo (43,9%). W poniższym zestawieniu przedstawiono działania niepożądane, które zanotowano we wszystkich badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych telmisartanem z powodu nadciśnienia lub pacjentów w wieku 50 lat i starszych z grupy dużego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego, w tym zapalenie pęcherza
Rzadko:	Posocznica, w tym zakończona zgonem ³
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często:	Niedokrwistość
Rzadko:	Eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Hiperkaliemia
Rzadko:	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Bradykardia
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko:	Senność
Niezbyt często:	Zawroty głowy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często:	Kaszel
Bardzo rzadko:	Śródmiąższowa choroba płuc ³
Zaburzenia żołądka i jelit	
Rzadko:	Zaburzenia żołądkowe
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Rzadko:	Wyprysk, wykwity skórne, wykwity skórne na podłożu toksycznym
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	Choroba zwyrodnieniowa stawów, ból ścięgna
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Oslabienie
Badania diagnostyczne	
Rzadko:	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny

3: Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w podpunkcie "Opis wybranych działań niepożądanych", poniżej.

Hydrochlorotiazyd

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Nieznana:	Zapalenie ślinianek
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Częstość nieznana:	Nieczerniakowe nowotwory złośliwe skóry (rak podstawnkomórkowy i rak kolczystokomórkowy skóry)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Rzadko:	Małopłytkowość (czasami z plamicą)
Częstość nieznana:	Niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana:	Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia endokrynologiczne	
Częstość nieznana:	Niewłaściwa kontrola cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Hipomagnezemia
Rzadko:	Hiperkalcemia
Bardzo rzadko:	Zasadowica hipochloremiczna
Częstość nieznana:	Jadłowstręt, zmniejszenie apetytu, zaburzenia równowagi elektrolitowej, hipercholesterolemia, hiperglikemia, hipowolemia
Zaburzenia psychiczne	
Częstość nieznana:	Niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	
Rzadko:	Ból głowy
Częstość nieznana:	Zawroty głowy
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana:	Widzenie na żółto, ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania, nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką
Zaburzenia naczyńiowe	
Częstość nieznana:	Martwicze zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności
Częstość nieznana:	Zapalenie trzustki, ból brzucha
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 oddzielanie się naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana:	Oslabienie
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

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

Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby, zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, wystąpiła u pacjentów z Japonii.

U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia takich 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 produktu leczniczego 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 hydrochlorotiazydu (HCTZ) a występowaniem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (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 podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

Najbardziej znaczące objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, wymioty, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz ostrą niewydolność nerek. Przedawkowanie hydrochlorotiazydu może wiązać się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz hipowolemią wynikającą z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować kurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwyrtmicznych.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Należy ściśle obserwować stan pacjenta oraz zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia leku i nasilenia objawów. Zaleca się wywołanie wymiotów i (lub) wykonanie płukania żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocny może się okazać węgiel aktywny. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach oraz szybko uzupełnić niedobory wodno-elektrolitowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty złożone zawierające antagonistów receptorów angiotensyny II i diuretyki, kod ATC: C09DA07.

Telmix Plus jest produktem złożonym zawierającym antagonistę receptora angiotensyny II, telmisartan i diuretyk tiazydowy, hydrochlorotiazyd. Połączenie takich składników ma sumujące się działanie przeciwnadciśnieniowe, powodujące obniżenie ciśnienia tętniczego w większym stopniu niż każdy składnik osobno. Telmix Plus stosowany raz na dobę wywołuje skuteczne i równomierne obniżenie ciśnienia tętniczego we wszystkich dawkach terapeutycznych.

Telmisartan jest skutecznym, doustnym, wybiórczym antagonistą receptora podtypu 1 dla angiotensyny II (AT_1). Dzięki bardzo dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z receptorem podtypu AT_1 , który jest odpowiedzialny za znane mechanizmy działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowych działań agonistycznych w stosunku do receptora AT_1 . Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT_1 . Wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych słabiej poznanych receptorów AT. Funkcja tych receptorów nie jest poznana, tak samo jak nieznan jest efekt ich nadmiernej stymulacji angiotensyną II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje enzymu konwertującego angiotensynę (kininazy II), odpowiedzialnego także za rozpad bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

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

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

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia dowiodły, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godzin od przyjęcia leku, obejmując również okres ostatnich 4 godzin przed przyjęciem następnej dawki leku. Potwierdzają to wyniki badań klinicznych kontrolowanych placebo, w których prowadzono pomiary maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego i obniżenia ciśnienia tętniczego bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku (parametr określany jako „through to peak ratio” wynosił stale powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg).

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe, nie wpływając na częstość akcji serca. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna do innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (co wykazano w klinicznych badaniach porównawczych telmisartanu z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem ciśnienie tętnicze powraca do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia stopniowo, w ciągu kilku dni, bez zjawiska „z odbicia” (tzw. „rebound hypertension”). W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia hipotensyjnego, częstość występowania suchego kaszlu po telmisartanie była mniejsza niż po inhibitorach enzymu konwertującego angiotensynę.

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

Zapobieganie chorobom układu sercowo-naczyniowego

W badaniu ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

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

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

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

W badaniu TRANSCEND pacjenci nie tolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wyniósł 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca

niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, $p = 0,22$)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, $p = 0,048$)]. Nie wykazano korzystnego wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

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

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

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

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan 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, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych - szczegółowe dane, patrz powyżej w tym podpunkcie. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

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

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

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

Wpływ produktu złożonego zawierającego telmisartan i 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 172462 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 ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) dla największych łącznych dawek ($\sim 100\,000$ mg) (patrz również punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie wydaje się, aby jednoczesne podawanie hydrochlorotiazydu i telmisartanu wpływało u zdrowych pacjentów na farmakokinetykę poszczególnych 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 wynosi odpowiednio 42% i 58%. Pokarm nieznacznie zmniejsza biodostępność telmisartanu, pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zmniejsza się o około 6% po podaniu dawki 40 mg i o około 19% po dawce 160 mg. Po trzech godzinach od podania, stężenie telmisartanu w osoczu jest podobne, niezależnie od tego, czy telmisartan był przyjęty na czczo czy po posiłku. Nieznaczne zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą (AUC) nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Podczas powtarzanego podawania telmisartan nie kumuluje się znacząco w osoczu. Hydrochlorotiazyd: Po doustnym podaniu produktu Telmix Plus, maksymalne stężenie hydrochlorotiazydu zostaje osiągnięte po 1 do 3 godzinach. Na podstawie skumulowanego wydalania nerkowego hydrochlorotiazydu, jego całkowita biodostępność wynosi około 60%.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany przez sprzęganie 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 biorą udziału izoenzymy cytochromu P450.

Hydrochlorotiazyd nie jest metabolizowany u ludzi.

Eliminacja

Telmisartan: Zarówno po podaniu dożylnym, jak i doustnym znakowanego ^{14}C telmisartanu, większa część podanej dawki ($> 97\%$) została usunięta z kałem drogą wydalania z żółcią. Jedynie niewielkie ilości zostały wykryte w moczu. Całkowity klirens osoczowy telmisartanu po podaniu doustnym jest większy niż 1500 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi > 20 godzin.

Hydrochlorotiazyd jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej w moczu. Około 60% dawki doustnej jest eliminowane w ciągu 48 godzin od przyjęcia. Klirens nerkowy wynosi około 250- 300 ml/min. Końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 10 do 15 godzin.

Liniowość/nie liniowość

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

Farmakokinetyka hydrochlorotiazydu jest liniowa.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przedklinicznych badaniach bezpieczeństwa, dotyczących jednoczesnego podawania telmisartanu i hydrochlorotiazydu szczurom i psom z prawidłowym ciśnieniem tętniczym, dawki powodujące narażenie porównywalne z występującym podczas stosowania klinicznego zakresu dawek, nie

powodowały żadnych dodatkowych zmian, które nie byłyby wcześniej odnotowane w przypadku każdej z substancji podawanej oddzielnie. Obserwacje toksykologiczne poczynione w tych badaniach wydają się nie mieć znaczenia w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Obserwacje toksykologiczne znane również z badań przedklinicznych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę oraz antagonistów receptora angiotensyny II wskazują na: zmniejszenie parametrów dotyczących krwinek czerwonych (liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu), zmiany hemodynamiczne nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), zwiększenie aktywności reniny w osoczu, przerost/rozrost komórek aparatu przykłębuszkowego oraz uszkodzenie śluzówki żołądka. Uszkodzeniom przewodu pokarmowego można było zapobiegać podając doustnie roztwory soli i poprzez izolowanie zwierząt w grupach.

U psów zaobserwowano rozszerzenie i zanik kanalików nerkowych. Uważa się, że działanie to jest związane z aktywnością farmakologiczną telmisartanu.

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

W badaniach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego telmisartanu i odpowiedniego działania klastogennego, nie ma również dowodów na działanie rakotwórcze u szczurów i myszy. Badania z hydrochlorotiazylem w niektórych modelach doświadczalnych wykazały niejednoznacznie działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Sodu wodorotlenek
Meglumina
Powidon K30
Magnezu stearynian
Sodu stearylofumarat
Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna (PH101)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera: 7, 28 lub 56 tabletek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Telmix Plus 40 mg + 12,5 mg: pozwolenie nr 25647
Telmix Plus 80 mg + 12,5 mg: pozwolenie nr 25648
Telmix Plus 80 mg + 25 mg: pozwolenie nr 25649

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.11.2019
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.06.2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO