CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolurindo, 40 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Tolurindo, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tolurindo, 40 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 40 mg telmisartanu i 1,5 mg indapamidu.

Tolurindo, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 80 mg telmisartanu i 1,5 mg indapamidu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Tolurindo, 40 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 89,02 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Tolurindo, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Każda tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu zawiera 146,02 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu

Tolurindo, 40 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Tabletki w kształcie kapsułki, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe. Jedna warstwa tabletki jest pomarańczowa, nakrapiana. Druga warstwa tabletki jest biała do brązowawożółtawobiałej, nakrapiana, z oznaczeniem TI1.
Wymiary tabletki: około 18 mm x 8 mm.

Tolurindo, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Tabletki w kształcie kapsułki, dwuwarstwowe, obustronnie wypukłe. Jedna warstwa tabletki jest brązowawożółta, nakrapiana. Druga warstwa tabletki jest biała do brązowawożółtawobiałej, nakrapiana, z oznaczeniem TI2.
Wymiary tabletki: około 18 mm x 8 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Tolurindo jest wskazany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego jako leczenie substytucyjne u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane za pomocą telmisartanu i indapamidu podawanych jednocześnie w takiej samej dawce jak w produkcie złożonym, ale w postaci oddzielnych tabletek.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Zalecana dawka produktu leczniczego Tolurindo to jedna tabletka raz na dobę.
Produktu leczniczego złożonego nie należy stosować w leczeniu początkowym.

Produkt leczniczy Tolurindo może być podawany u pacjentów, których ciśnienie tętnicze jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania jednoskładnikowych produktów leczniczych. Dawkę produktu Tolurindo należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego w momencie zmiany leczenia.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek
W ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) stosowanie produktu leczniczego Tolurindo jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Leki moczopędne z grupy tiazydów i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne, kiedy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Zaburzenia czynności wątroby
Produkt leczniczy Tolurindo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dawka nie powinna być większa niż 40 mg + 1,5 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku, ale stężenie kreatyniny w osoczu należy dostosować do wieku, masy ciała i płci. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni Tolurindo, gdy czynność nerek jest prawidłowa lub zaburzona jedynie w niewielkim stopniu.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania leku Tolurindo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tolurindo w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Tolurindo, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu należy podawać doustnie raz na dobę, najlepiej rano, w całości, popijając płynem. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne sulfonamidy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub encefalopatia wątrobowa.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- Hipokaliemia.
- Niedrożność przewodów żółciowych.
- Jednoczesne stosowanie telmisartanu z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

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

Zaburzenia czynności wątroby
Nie wolno podawać produktu leczniczego złożonego zawierającego telmisartan oraz indapamid pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami odpływu żółci lub z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Produkt leczniczy złożony zawierający telmisartan oraz indapamid może być stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

Encefalopatia wątrobowa
W przypadku zaburzeń czynności wątroby, leki moczopędne z grupy tiazydów i leki o podobnym działaniu mogą powodować, szczególnie w przypadku zaburzeń gospodarki wodnoelektrolitowej, wystąpienie encefalopatii wątrobowej, która może prowadzić do śpiączki wątrobowej. Stosowanie produktu leczniczego złożonego zawierającego telmisartan oraz indapamid należy natychmiast przerwać w przypadku wystąpienia objawów encefalopatii wątrobowej.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe
Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas leczenia produktami leczniczymi wpływającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej w przypadku jednej czynnej nerki.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej
Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce telmisartanu może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego złożonego zawierającego telmisartan i indapamid. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu leczniczego złożonego zawierającego telmisartan i indapamid.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki
W przypadku stosowania telmisartanu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy. Brak jest doświadczenia dotyczącego podawania produktu leczniczego złożonego zawierającego telmisartan i indapamid pacjentom po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Czynność nerek a leki moczopędne
Leki moczopędne z grupy tiazydów i leki o podobnym działaniu są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej 25 mg/l, tj. 220 µmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku podczas oceny czynności nerek na podstawie stężenia kreatyniny, należy wziąć pod uwagę wiek, płeć oraz masę ciała.
Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, indukowana przez leki moczopędne, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

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.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (RAAS, ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone system*)
Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, ang. *Angiotensin Converting Enzyme*), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).
Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA uważa się za absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie tętnicze krwi należy często i bardzo dokładnie monitorować. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron
U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej), leczenie produktami leczniczymi, takimi jak telmisartan, wpływającymi na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi, hiperazotemią, oligurią oraz rzadko z ostrą niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny aldosteronizm
Pacjenci z pierwotnym aldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się stosowania telmisartanu +indapamidu u tych pacjentów.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, przerostowa kardiomiopatia zawężająca
Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazane jest zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub przerostową kardiomiopatią zawężającą.

Pacjenci z cukrzycą leczeni insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi
U tych pacjentów podczas leczenia telmisartanem może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy rozważyć odpowiednie monitorowanie stężenia glukozy we krwi; jeśli jest to wskazane, konieczne może być również dostosowanie dawki insuliny lub leków przeciwcukrzycowych.

Nadwrażliwość na światło
Opisywano przypadki reakcji uczuleniowych na światło, związanych ze stosowaniem leków moczopędnych z grupy tiazydów oraz leków o podobnym działaniu (patrz punkt 4.8). Jeśli reakcja nadwrażliwości na światło wystąpi podczas leczenia, zaleca się odstawienie leku. Jeśli ponowne zastosowanie leku moczopędnego okaże się konieczne, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonej na działanie promieni słonecznych lub sztucznego promieniowania UVA.

Równowaga wodno-elektrolitowa
Stężenie sodu w osoczu
Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stężenie sodu, a następnie regularnie je kontrolować. Zmniejszenie stężenia sodu może być w początkowym okresie bezobjawowe, dlatego też konieczna jest jego regularna kontrola, częstsza u osób w podeszłym wieku lub pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Każde leczenie moczopędne może powodować hiponatremię, czasem z poważnymi jej konsekwencjami. Hiponatremia z hipowolemią może być przyczyną odwodnienia i niedociśnienia ortostatycznego. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej wyrównawczej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania i stopień tego działania są

niewielkie.

Stężenie potasu w osoczu
Hiperkaliemia
Stosowanie produktów leczniczych oddziaływujących na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.
U osób w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością nerek, u pacjentów z cukrzycą, u pacjentów leczonych równocześnie innymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie potasu, i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi chorobami, hiperkaliemia może prowadzić do zgonu.

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

Zaleca się bardzo dokładne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Hipokaliemia
Głównym ryzykiem związanym ze stosowaniem leków moczopędnych z grupy tiazydów i leków o podobnym działaniu jest niedobór potasu z hipokaliemią. Hipokaliemia może powodować zaburzenia dotyczące mięśni. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy, głównie w związku z ciężką hipokaliemią.
Należy zapobiegać rozwojowi hipokaliemii (<3,4 mmol/l), szczególnie u pacjentów, u których ryzyko jej wystąpienia jest największe, np. u osób w podeszłym wieku, niedożywionych, leczonych wieloma lekami, u pacjentów z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, z chorobą naczyń wieńcowych i niewydolnością serca. W takiej sytuacji hipokaliemia zwiększa kardiotoksyczność produktów zawierających glikozydy naparstnicy oraz ryzyko zaburzeń rytmu serca.
W grupie ryzyka znajdują się także pacjenci z wydłużonym odstępem QT, bez względu na to, czy jest to zaburzenie wrodzone, czy jatrogenne. Hipokaliemia, podobnie jak i bradykardia, usposabia do rozwoju ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie do częstoskurczu typu *torsade de pointes,* który może prowadzić do zgonu.
Częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu jest konieczne we wszystkich przedstawionych wyżej sytuacjach. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu leczenia.
W przypadku stwierdzenia hipokaliemii należy wyrównać niedobór potasu. Hipokaliemia występująca w powiązaniu z małym stężeniem magnezu w surowicy może powodować oporność na leczenie, chyba że stężenie magnezu w surowicy zostanie skorygowane.

Stężenie magnezu
Wykazano, że leki moczopędne z grupy tiazydów i leki o podobnym działaniu, w tym indapamid, zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może powodować hipomagnezemię (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Stężenie wapnia w osoczu
Leki moczopędne z grupy tiazydów i leki o podobnym działaniu mogą zmniejszać wydalanie wapnia i powodować niewielkie i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Znaczna hiperkalcemia może być skutkiem nierozpoznanej nadczynności przytarczyc.

Leczenie powyższymi lekami należy przerwać przed badaniami oceniającymi czynność przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi
Należy kontrolować stężenie glukozy we krwi u pacjentów chorych na cukrzycę szczególnie, gdy występuje u nich hipokaliemia.

Kwas moczowy
U pacjentów z hiperurykemią może być zwiększona skłonność do napadów dny moczanowej.

Różnice etniczne
Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w obniżaniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra zamkniętego kąta
Sulfonamid lub pochodne sulfonamidu mogą powodować reakcję idiosynkrazji powodującą nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką, z ograniczeniem pola widzenia, przemijającą krótkowzroczność i ostrą jaskrę zamkniętego kąta. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka, zwykle występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania leku. Nieleczona ostra jaskra zamkniętego kąta może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowym sposobem leczenia jest jak najszybsze zaprzestanie podawania leku. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostaje niekontrolowane, konieczne może być rozważenie natychmiastowego leczenia farmakologicznego lub chirurgicznego. Czynniki ryzyka rozwoju ostrej jaskry zamkniętego kąta mogą obejmować alergię na sulfonamidy lub penicylinę w wywiadzie.

Inne
Tak jak w przypadku pozostałych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną układu sercowo-naczyniowego może powodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub udaru.

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

Sód
Produkt leczniczy 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

Dotyczy telmisartanu

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

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko to może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi, które również mogą wywoływać hiperkaliemię (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w

tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym).

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

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

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

Lit
Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności było obserwowane w przypadku jednoczesnego podawania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie okaże się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne
Produkty lecznicze z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nieselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne podanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenia czynności nerek, w tym możliwą ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być podawane z zachowaniem ostrożności, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5–krotnego zwiększenia wartości AUC0-24 i C_{max} ramiprylu i ramirylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie jest znane.

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

Jednoczesne stosowanie, powinno być rozważone.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe
Efekt obniżania ciśnienia tętniczego krwi przez telmisartan może zostać nasilony przez jednoczesne stosowanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora

angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, 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).
Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości następujące produkty lecznicze mogą nasilać działanie hipotensyjne wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto niedociśnienie ortostatyczne może być spotęgowane przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe bądź leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnoustrojowo)
Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

Dotyczy indapamidu

Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane.

Lit
Następuje zwiększenie stężenia litu w osoczu z objawami przedawkowania, tak jak w przypadku diety ubogosodowej (zmniejszone wydalanie litu z moczem). Jeśli konieczne jest zastosowanie leków moczopędnych, należy uważnie kontrolować stężenie litu w osoczu i jeśli jest to konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

Leki indukujące torsade de pointes, takie jak (ale nie ograniczają się do nich):
- leki przeciwarytmiczne klasy Ia (np. chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- leki przeciwarytmiczne klasy III (np. amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutylid, bretylium);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:
  - pochodne fenotiazyny (np. chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna); pochodne benzamidu (np. amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd);
  - pochodne butyrofenonu (np. droperydol, haloperydol);
  - inne leki przeciwpsychotyczne (np. pimozyd);
  - inne substancje (np. beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyfloksacyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna).

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

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane ogólnoustrojowo), w tym selektywne inhibitory COX-2,duże dawki kwasu acetylosalicylowego (≥3 g/dobę)
Możliwość zmniejszenia przeciwnadciśnieniowego działania indapamidu. Zwiększa się ryzyko ostrej niewydolności nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe). Od początku leczenia należy kontrolować czynność nerek oraz dbać o nawodnienie pacjenta.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)
Ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek, kiedy leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny rozpoczynane jest w sytuacji utrzymującego się niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).
U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ze względu na fakt, że uprzednie leczenie moczopędne może spowodować niedobór sodu, należy:
- odstawić lek moczopędny na 3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitorów ACE, a

następnie, jeżeli to konieczne, powrócić do leczenia lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu
- lub rozpocząć leczenie inhibitorem ACE w małych dawkach i stopniowo je zwiększać.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy rozpocząć leczenie od bardzo małych dawek inhibitora ACE, jeżeli to możliwe po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.
We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny) przez pierwsze tygodnie leczenia inhibitorem ACE.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (podawana dożylnie), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnoustrojowo), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę
Zwiększenie ryzyka hipokaliemii (działanie addycyjne).
Należy kontrolować oraz korygować stężenie potasu w osoczu, zwłaszcza podczas równoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Baklofen
Nasila przeciwnadciśnieniowe działanie indapamidu.
Należy nawodnić pacjenta oraz na początku leczenia kontrolować czynność nerek.

Glikozydy naparstnicy
Hipokaliemia i (lub) hipomagnezemia nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy. Należy kontrolować stężenie potasu i magnezu w osoczu oraz zapis EKG, a w razie konieczności ponownie rozważyć sposób leczenia.

Jednoczesne stosowanie wymaga zachowania ostrożności.

Allopurynol
Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Jednoczesne stosowanie, powinno być rozważone.

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)
Racjonalne kojarzenie tych leków, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza w przypadku osób z niewydolnością nerek lub chorych na cukrzycę). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina
Zwiększenie ryzyka wystąpienia indukowanej przez metforminę kwasicy mleczanowej, z powodu możliwości rozwoju czynnościowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem leków moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy jest większe niż 15 mg/l (135 µmol/l) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 µmol/l) u kobiet.

Środki kontrastujące zawierające jod
W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza, jeśli zastosowano duże dawki środka kontrastowego zawierającego jod.
Przed zastosowaniem takiego środka należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

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

Wapń (sole wapnia)
Ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia przez nerki.

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

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (podawane ogólnie)
Zmniejszone działanie przeciwnadciśnieniowe (zatrzymanie wody i (lub) sodu w wyniku działania kortykosteroidów).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania telmisartanu u kobiet w okresie 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 podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pomimo braku danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuację leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie uważa się za niezbędną, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leki przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie konieczności rozpocząć alternatywne leczenie.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

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

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu.
Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).
W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania indapamidu podczas ciąży.

Karmienie piersią
Nie zaleca się stosowania Tolurindo podczas karmienia piersią.

Z powodu braku informacji dotyczących stosowania telmisartanu podczas karmienia piersią, nie jest on zalecany do stosowania w tym okresie. Podczas karmienia piersią, w szczególności noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie, zaleca się stosowanie innych produktów leczniczych posiadających lepiej ustalony profil bezpieczeństwa stosowania.

Istnieją niewystarczające informacje dotyczące przenikania indapamidu lub metabolitów do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.
Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem, a nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Płodność
W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu telmisartanu na płodność u mężczyzn i kobiet.

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu indapamidu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy złożony zawierający telmisartan i indapamid może wywołać różne objawy związane ze zmniejszeniem ciśnienia krwi, zwłaszcza na początku leczenia.
Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn należy wziąć pod uwagę, że mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Dotyczy telmisartanu:
Do ciężkich działań niepożądanych należą reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy, które mogą występować rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), oraz ostra niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po telmisartanie była zazwyczaj podobna jak po placebo (41,4% vs. 43,9%) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą pacjentów. Profil bezpieczeństwa stosowania telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowonaczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

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

Dotyczy indapamidu:
Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to hipokaliemia, reakcje nadwrażliwości, głównie dotyczące skóry, u pacjentów predysponowanych do alergii i reakcji astmatycznych, oraz wysypki grudkowo-plamkowe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji:
- bardzo często (≥1/10)
- często (≥1/100 do <1/10)
- niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)
- rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)

- bardzo rzadko (<1/10 000)
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania	
		Telmisartan	**Indapamid**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza moczowego	Niezbyt często	–
	zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok	Niezbyt często	–
	Posocznica, w tym zakończona zgonem[1]	Rzadko	–
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Niezbyt często	–
	Eozynofilia,	Rzadko	–
	Małopłytkowość	Rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza	–	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość aplastyczna	–	Bardzo rzadko
	Niedokrwistość hemolityczna	–	Bardzo rzadko
	Leukopenia	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcja anafilaktyczna	Rzadko	–
	Nadwrażliwość	Rzadko	–
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Niezbyt często	–
	Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)	Rzadko	–
	Hiperkalcemia	–	Bardzo rzadko
	Hipokaliemia	–	Często
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	–	Niezbyt często
	Hipochloremia	–	Rzadko
	Hipomagnezemia	–	Rzadko
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	Niezbyt często	–
	Depresja	Niezbyt często	–
	Niepokój	Rzadko	–
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często	–
	Senność	Rzadko	–
	Zmęczenie	–	Rzadko
	Ból głowy	–	Rzadko
	Parestezje	–	Rzadko
	Omdlenie	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Rzadko	–
	Krótkowzroczność	–	Nieznana
	Niewyraźne widzenie	–	Nieznana
	Nadmierne nagromadzenie płynu między naczyniówką a twardówką	–	Nieznana
	Ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania	–	Nieznana
	Zaburzenia widzenia	–	Nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Zawroty głowy	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia serca	Bradykardia	Niezbyt często	–

	Tachykardia	Rzadko	–
	Arytmia	–	Bardzo rzadko
	Zaburzenia *torsades de pointes* (potencjalnie śmiertelne) (patrz punkty 4.4 i 4.5)	–	Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze[2]	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Niedociśnienie ortostatyczne	Niezbyt często	–
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Niezbyt często	–
	Kaszel	Niezbyt często	–
	Śródmiąższowa choroba płuc[4]	Bardzo rzadko	–
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Niezbyt często	–
	Biegunka	Niezbyt często	–
	Niestrawność	Niezbyt często	–
	Wzdęcia	Niezbyt często	–
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
	Nieżyt żołądka	Rzadko	–
	Zaburzenia smaku	Rzadko	–
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rzadko	Rzadko
	Nudności	–	Rzadko
	Zaparcia	–	Rzadko
	Zapalenie trzustki	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia wątroby[3]	Rzadko	Bardzo rzadko
	Możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	–	Nieznana
	Zapalenie wątroby	–	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka plamisto-grudkowa	–	Często
	Reakcje nadwrażliwości	–	Często
	Świąd	Niezbyt często	–
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	–
	Wysypka	Niezbyt często	–
	Plamica	–	Niezbyt często
	Wyprysk	Rzadko	–
	Rumień	Rzadko	–
	Wysypka polekowa	Rzadko	–
	Toksyczne uszkodzenie skóry	Rzadko	–
	Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem)	Rzadko	Bardzo rzadko
	Pokrzywka	Rzadko	Bardzo rzadko
	Martwica toksyczna-rozpływna naskórka	–	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	–	Bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	–	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców (np. rwa kulszowa)	Niezbyt często	–
	Kurcz mięśni	Niezbyt często	Nieznana
	Ból mięśni	Niezbyt często	Nieznana
	Ból stawów	Rzadko	–
	Ból kończyn	Rzadko	–

	Ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)	Rzadko	–
	Osłabienie mięśni	–	Nieznana
	Rabdomioliza	–	Nieznana
	Możliwe pogorszenie istniejącego wcześniej ostrego tocznia rumieniowatego rozsianego	–	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek	Niezbyt często	–
	Niewydolność nerek	–	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	–	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	–
	Osłabienie	Niezbyt często	–
	Objawy grypopodobne	Rzadko	–
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie kreatyniny w osoczu	Niezbyt często	–
	Zmniejszone stężenie hemoglobiny	Rzadko	–
	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi	Rzadko	Nieznana
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana
	Zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi	Rzadko	–
	Wydłużony odstęp QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	–	Nieznana
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4)	–	Nieznana

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Podczas II i III fazy badań porównujących stosowanie indapamidu w dawce 1,5 mg i 2,5 mg, analiza stężenia potasu w osoczu wykazała wpływ indapamidu zależny od dawki:

- indapamid w dawce 1,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mm/l obserwowano u 10% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l.
- indapamid w dawce 2,5 mg: stężenie potasu w osoczu < 3,4 mmol/l obserwowano u 25% pacjentów i < 3,2 mmol/l u 10% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,41 mmol/l.

Posocznica
W badaniu PRoFESS u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w porównaniu do placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem (patrz również punkt 5.1).

Niedociśnienie tętnicze
To działanie niepożądane było zgłaszane jako częste u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

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

U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy
Dotyczy telmisartanu
Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ostrą niewydolność nerek.

Dotyczy indapamidu
Nie stwierdzono toksyczności indapamidu w dawkach do 40 mg, czyli ok. 27-krotnie większych niż dawka terapeutyczna. Objawy ostrego zatrucia indapamidem mają postać przede wszystkim zaburzeń wodno-elektrolitowych (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, poliuria lub oliguria z możliwością zaostrzenia do anurii (w wyniku hipowolemii).

Postępowanie

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

Dotyczy indapamidu
Na początku konieczna jest szybka eliminacja połkniętej substancji poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywnego, następnie zapewnienie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, antagoniści angiotensyny II i leki moczopędne, kod ATC: C09DA07

Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym po podaniu doustnym, swoistym antagonistą receptora angiotensyny II (typu AT1). Dzięki wysokiemu powinowactwu, telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT_1 receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT_1. Telmisartan wybiórczo wiąże się z receptorem AT_1. To wiązanie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT_2 oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nie znane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu w osoczu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godziny i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godzinach.

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

Dotyczy skojarzenia telmisartanu i indapamidu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo telmisartanu i indapamidu stosowanych w skojarzeniu oceniano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Wyniki wykazały, że jednoczesne stosowanie telmisartanu i indapamidu jest znacznie skuteczniejsze pod względem obniżania ciśnienia krwi niż monoterapia telmisartanem lub indapamidem. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki badań klinicznych wykazały, że skojarzone leczenie telmisartanem i indapamidem nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych w porównaniu z monoterapią lub innymi klasami leków przeciwnadciśnieniowych.

Dotyczy telmisartanu

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego krwi wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe 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 kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia

ciśnienia tętniczego krwi (*trough to peak ratio*) stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg, jak i 80 mg telmisartanu. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości wyjściowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są niespójne.

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża zarówno ciśnienie skurczowe, jak i rozkurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym produktu leczniczego nie został dotychczas określony. Skuteczność przeciwnadciśnieniowa telmisartanu jest porównywalna z innymi produktami leczniczymi przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazydem i lizynoprylem).

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

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

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (RAAS, ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone system)
W dwóch dużych randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes*) oceniono 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. 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 tętniczego, 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 i (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 tętnicze i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dotyczy indapamidu

Badania II i III fazy z wykorzystaniem indapamidu w monoterapii wykazały działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymujące się przez 24 godziny. Działanie to występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne było łagodnie nasilone.
Działanie przeciwnadciśnieniowe indapamidu związane jest ze zwiększeniem podatności tętnic i zmniejszeniu tętniczkowego i całkowitego obwodowego oporu naczyniowego.
Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Leki moczopędne z grupy tiazydów i leki o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne plateau i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeżeli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:
- nie wpływa na metabolizm lipidów: triglicerydów, cholesterolu LDL i cholesterolu HDL;
- nie wpływa na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Telmisartan jest wchłaniany szybko, lecz w różnym stopniu. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej telmisartanu wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem, to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC0-∞) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez 3 godziny od podania stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego, czy telmisartan był przyjęty na czczo czy z pokarmem.

Część indapamidu uwalnia się szybko i jest całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie przyspiesza wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku. Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki występuje po ok. 12 godzinach. Wielokrotne podawanie dawek zmniejsza różnice w stężeniach występujących w surowicy pomiędzy dwiema dawkami. Istnieją różnice indywidualne.

Liniowość lub nieliniowość
Nie oczekuje się, by niewielkie zmniejszenie wartości AUC powodowało zmniejszenie skuteczności terapeutycznej. Brak liniowej zależności między dawkami a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Dystrybucja
Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Indapamid wiąże się z białkami osocza w 79%. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Stan stacjonarny jest osiągany po 7 dniach. Wielokrotne podawanie dawek nie prowadzi do kumulacji.

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

Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów.

Eliminacja
Telmisartan charakteryzuje się dwuwykładniczą farmakokinetyką rozkładu, z okresem półtrwania w fazie końcowej eliminacji >20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano, by telmisartan przyjmowany w zalecanej dawce ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity

klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1 00 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Farmakokinetykę dwóch dawek telmisartanu, która stanowiła drugi cel badania, oceniono u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (n=57) w wieku od 6 do <18 lat po przyjmowaniu telmisartanu 1 mg/kg lub 2 mg/kg przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Ocena farmakokinetyki obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz zbadanie różnic związanych z wiekiem. Chociaż badanie było zbyt małe, by umożliwić pełną ocenę farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyniki są zasadniczo zgodne z wynikami dotyczącymi dorosłych i potwierdzają nieliniowość telmisartanu, zwłaszcza w przypadku wartości C_{max}.

Płeć
Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były odpowiednio około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

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

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych oraz z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Parametry farmakokinetyczne indapamidu pozostają niezmienione u pacjentów z niewydolnością nerek.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania ekspozycja po podaniu dawek telmisartanu porównywalnych z dawkami z zakresu terapeutycznego powodowała zmniejszenie parametrów czerwonokrwinkowych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu), zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym, wynikającym z działania farmakologicznego działaniom niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów receptora angiotensyny II zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.
U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost komórek przykłębuszkowych nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne. Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na działanie teratogenne, 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 stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego.
W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Powidon K30
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Tlenek żelaza, żółty (E 172)
Tlenek żelaza, czerwony (E 172)
Sodu stearylofumaran
Magnezu stearynian
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karbomery

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii (OPA/Aluminum/PVC/Aluminium): 10, 30, 60, 90 lub 100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, w pudełku tekturowym.
Blister z folii (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium), opakowanie kalendarzowe: 14, 28, 56, 84 lub 98 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tolurindo, 40 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Pozwolenie nr 28706

Tolurindo, 80 mg + 1,5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Pozwolenie nr 28707

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.11.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2026