

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolura 40 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol 149,8 mg (E420) și lactoză monohidrat 60 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, biconvexe, ovale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Prevenție cardiovasculară

Reducerea morbidității cardiovasculare la pacienți cu:

- boală cardiovasculară aterotrombotică diagnosticată (antecedente de boală ischemică coronariană sau boală arterială periferică) sau
- diabet zaharat de tip 2 cu leziuni demonstrate ale organelor țintă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Doza eficientă uzuală este de 40 mg o dată pe zi. Unii pacienți pot beneficia de efect terapeutic la o doză zilnică de 20 mg. În cazurile în care nu se atinge valoarea propusă a tensiunii arteriale, doza de telmisartan poate fi crescută până la cel mult 80 mg o dată pe zi. Alternativ, telmisartanul poate fi utilizat în asociere cu diuretice de tip tiazidic, cum ar fi hidroclorotiazida, care s-a dovedit a avea un efect aditiv celui al telmisartanului în ceea ce privește efectul hipotensor. Când se intenționează creșterea dozei, trebuie avut în vedere că efectul antihipertensiv maxim este obținut în general după 4 până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Prevenție cardiovasculară

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi. Nu se știe dacă doze mai mici de 80 mg de telmisartan sunt eficiente în reducerea morbidității cardiovasculare.

La inițierea tratamentului cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare, se recomandă o atentă monitorizare a tensiunii arteriale precum și eventualitatea ajustării corespunzătoare a medicației necesare pentru scăderea tensiunii arteriale.

Populații speciale:

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală severă sau cărora li se efectuează hemodializă, experiența cu privire la administrarea medicamentului este limitată. La acești pacienți se recomandă utilizarea unei doze inițiale mai mici, de 20 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Tolura este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată doza utilizată nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doză.

Mod de administrare

Comprimatele de telmisartan se administrează oral, o singură dată pe zi, cu o cantitate de lichid, cu sau fără alimente.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Telmisartan trebuie păstrat în blisterul sigilat datorită proprietății higroscopice a comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Comprimatele Tolura nu pot fi divizate, prin urmare, nu sunt potrivite pentru pacienții care necesită o doză de 20 mg de telmisartan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau pentru pacienții cu insuficiență renală severă sau hemodializă. Pentru acești pacienți, este disponibil un produs echivalent cu același ingredient activ.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Trimestrele II și III ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Tulburări biliare obstructive
- Insuficiență hepatică severă.

Administrarea Tolura concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Tolura nu trebuie administrat la pacienți cu colestază, tulburări biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal în bilă. La acești pacienți, este de așteptat un clearance hepatic redus al telmisartanului. Tolura trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale care irigă rinichiul unic funcțional, sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiență renală și transplant renal

Se recomandă monitorizarea periodică a valorilor concentrațiilor serice ale potasiului și ale creatininei la pacienții cu insuficiență renală tratați cu Tolura. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Tolura la pacienții cu transplant renal recent.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatremie în urma terapiei diuretice intensive, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, mai ales după administrarea primei doze de Tolura. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înainte de a se administra Tolura. Hipovolemia și/sau hiponatremia trebuie corectate înainte de a se administra Tolura.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte afecțiuni asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o patologie renală preexistentă, inclusiv stenoza arterei renale), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem, de exemplu telmisartan, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar, nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea telmisartanului în acest caz.

Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție deosebită în cazul utilizării medicamentului la pacienții care suferă de stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Pacienți cu diabet tratați cu insulină sau cu antidiabetice

La acești pacienți poate apare hipoglicemie în timpul tratamentului cu telmisartan. De aceea, trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a glicemiei, putând fi necesară o modificare a dozei de insulină sau de antidiabetic, atunci când este cazul.

Hiperkaliemie

Administrarea de medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate să producă hiperkaliemie.

La pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții diabetici, la pacienții care sunt tratați concomitent cu alte medicamente care pot să crească concentrațiile serice ale potasiului, și/sau la pacienții care prezintă pe parcurs evenimente, o hiperkaliemie poate fi letală.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă de medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc.

Principalii factori de risc care trebuie luați în considerare în cazul hiperkaliemiei sunt:

- Diabet zaharat, insuficiență renală, vârstă (> 70 ani).
- Combinația cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente de potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus), și trimetoprim.
- Evenimente care pot să apară pe parcurs/intercurente, în mod special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, înrăutățirea funcției renale, înrăutățirea bruscă a afecțiunii renale (de exemplu infecții), liză celulară, (de exemplu ischemie acută a extremității, rabdomioliză, traumatism extins).

La pacienții cu risc, se recomandă monitorizarea atentă a valorii concentrației serice a potasiului (vezi pct.4.5).

Sorbitol

Acest medicament conține 149,8 mg sorbitol în fiecare comprimat.

Trebuie luat în considerare efectul aditiv al produselor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză).

Conținutul de sorbitol din medicamentele de uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente de uz oral administrate concomitent.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI) nu trebuie să ia/să li se administreze acest medicament.

Lactoză

Tolura comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Tolura.

Diferențe etnice

După cum s-a observat și în cazul utilizării inhibitorilor enzimei de conversie, telmisartanul și alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, sunt aparent mai puțin eficace ca antihipertensive la pacienții de rasă neagră decât la cei de altă origine, posibil datorită reninemiei scăzute la pacienții hipertensivi de rasă neagră.

Alte precauții

Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la

pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate determina apariția unui infarct miocardic sau a accidentului vascular cerebral.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, telmisartanul poate provoca hiperkaliemie (vezi pct. 4.4). Riscul poate crește în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care pot produce la rândul lor hiperkaliemie (substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim.

Apariția hiperkaliemiei depinde de asocierea factorilor de risc. Riscul este crescut în cazul în care se administrează combinațiile de tratament/asocierile terapeutice mai sus menționate. Riscul este mare în special la asocierea cu diuretice care economisesc potasiul și când se asociază cu substituenți de sare care conțin potasiu. De exemplu, o asociere cu inhibitori ECA sau AINS prezintă un risc mai mic dacă se respectă întocmai precauțiile pentru utilizare.

Nu se recomandă administrarea concomitentă

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de diuretice. Diuretice care economisesc potasiu, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor serice de potasiu. Dacă, din cauza unei hipokaliemii justificate, este recomandată asocierea, acestea trebuie folosite cu prudență și cu o frecvență monitorizare a concentrațiilor serice de potasiu.

Litiu

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv telmisartan, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației serice a litiului și ale toxicității acestuia. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de potasiu, dacă folosirea acestei asocieri se dovedește a fi necesară.

Administrarea concomitentă necesită precauție

Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice anti-inflamatoare recomandate, inhibitorii COX-2 și AINS ne-selective) pot reduce efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), co-administrarea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclo-oxigenaza, poate duce la o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua/trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de până la 2,5 ori a AUC_{0-24} și C_{max} a ramiprilului și a ramiprilatului. Relevanța clinică a acestei

observații nu este cunoscută.

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă):

Dacă pe fondul unui tratament cu diuretice în doze mari, cum sunt furosemid (diuretic de ansă) și hidroclorotiazidă (diuretic tiazidic) se începe administrarea de telmisartan, se poate produce o depleție a volumului și un risc de hipotensiune.

Se va lua în considerare la administrarea concomitentă

Alte medicamente antihipertensive

Efectul telmisartanului de scăderea a tensiunii arteriale poate fi crescut prin administrarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină. În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, opioide sau antidepresive.

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Reducerea efectului antihipertensiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).
--

Nu există date adecvate privind utilizarea Tolura la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru al sarcinii nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, paciențele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit, în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi și pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Tolura în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tolura în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale Tolura asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Atunci când pacientul trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau somnolenței în timpul tratamentului cu un medicament antihipertensiv cum este Tolura.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave includ reacții anafilactice și angioedem, ce pot apare rar ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$) și insuficiență renală acută.

În studiile clinice controlate la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială, incidența globală a reacțiilor adverse raportată în cazul administrării telmisartanului a fost comparabilă cu cea în cazul administrării placebo (41,4 % față de 43,9 %). Incidența reacțiilor adverse nu a fost dependentă de doza administrată, sexul, vârsta sau originea etnică a pacienților. Profilul de siguranță al telmisartanului la pacienți tratați pentru reducerea morbidității cardiovasculare a fost similar cu cel obținut la pacienți hipertensivi.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost centralizate din toate studiile clinice controlate la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială și din raportările care au urmat punerii pe piață a medicamentului. Raportările țin cont, de asemenea, de reacțiile adverse grave și de reacțiile adverse care au dus la întrerupere, raportate în trei studii clinice pe termen lung, care au inclus 21.642 pacienți tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare timp de până la șase ani.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor de apariție utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente:	Infecție a tractului respirator superior, inclusiv faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, inclusiv cistită
Rare:	Sepsis, inclusiv cu final letal ¹

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente:	Anemie
Rare:	Eozinofilie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: Reacție anafilactică, hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Hiperkaliemie

Rare: Hipoglicemie (la pacienții diabetici)

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: Depresie, insomnie

Rare: Anxietate

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: Sincopă

Rare: Somnolență

Tulburări oculare

Rare: Tulburări vizuale

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: Vertij

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Bradicardie

Rare: Tahicardie

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Hipotensiune arterială², hipotensiune arterială ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee, tuse

Foarte rare: Boală pulmonară interstițială⁴

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături

Rare: Xerostomie, tulburări gastrice, disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Rare: Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice³

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Prurit, hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie

Rare: Edem angioneurotic (de asemenea cu evoluție letală), eczemă, eritem, urticarie, erupții datorate medicamentului, erupții cutanate toxice

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: Durere dorsală (de exemplu sciatică), spasme musculare, mialgie

Rare: Artralgie, durere la nivelul membrelor, dureri la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)

Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: Insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Durere toracică, astenie (slăbiciune)

Rare: Afecțiuni asemănătoare gripei

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: Creșterea valorilor creatininei serice

Rare: Scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor plasmatice ale acidului uric, creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, creșterea concentrației sanguine a creatin fosfokinazei

1,2,3,4: pentru descrierea pe larg, a se vedea sub-punctul „*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sepsis

În cadrul studiului PROFESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Hipotensiune

Raportate ca reacții adverse frecvente la pacienți cu tensiune arterială controlată, care au fost tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare adăugat medicației de bază.

Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice în studiile post-autorizare s-au manifestat la pacienții japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

Boală pulmonară interstițială

Din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în asociere temporală cu administrarea de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www. amdm.gov.md](http://www.amdm.gov.md) sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Informațiile sunt limitate în cazul supradozajului la om.

Simptomatologie

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșterea creatininemiei și insuficiență renală acută.

Tratament

Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de durata de timp scursă din momentul ingestiei și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ inducerea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă în tratamentul supradozajului. Trebuie monitorizate frecvent valorile concentrațiilor serice ale electroliților și creatininei. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacienții trebuie așezați în poziție supină și trebuie să li se administreze soluții pentru substituție rapidă a plasmei și electroliților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA07.

Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist activ și specific al receptorilor angiotensinei II (de tip AT₁), eficace după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, cu afinitate foarte mare, de pe locul său de legare la nivelul subtipului de receptor AT₁, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT₂ sau alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei lor suprastimulări de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea provocată a tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil timp de până la 48 ore.

Eficacitate clinică și siguranță în utilizare

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Activitatea antihipertensivă devine treptat evidentă în decurs de 3 ore după administrarea primei doze de telmisartan. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin raportul concentrației înaintea dozei următoare/concentrație maximă, care se menține în mod consistent peste 80 %, valoare observată după administrarea dozelor de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă a unei relații dependente de doză, referitor la timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice (TAS). În această privință, datele privind tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică fără a afecta frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la activitatea sa hipotensoare este încă în curs de definire. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară

telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvența tusei uscate a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenția cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale combinației dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienți, de 55 ani sau mai în vârstă, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II însoțit de evidențe de afectare a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau combinația dintre telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea obiectivului primar compozit constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența rezultatelor primare a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan versus ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienți tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind obiectivele secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit obiectivul primar în studiul de referință **HOPE** (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul **TRANSCEND** a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul **ONTARGET**, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativă statistic privind incidența rezultatelor primare compozite (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17.0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește rezultatele secundare compozite prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și edemul angioneurotic au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril.

Combinatia dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația. De aceea, nu se recomandă administrarea combinației dintre telmisartan și ramipril la acest grup de populație.

În studiul clinic "Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral" "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici, care au suferit recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70% comparativ cu placebo(0,49%) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/*Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril*) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/*Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani*) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/*Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală*) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Efectele de scădere a tensiunii arteriale pentru două doze de telmisartan au fost evaluate la 76

pacienți hipertensivi, în mare parte supraponderali, cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani (greutate corporală ≥ 20 kg și ≤ 120 kg, medie 74,6 kg), după ce le-a fost administrat telmisartan 1 mg/kg (n = 29 tratați) sau 2 mg/kg (n = 31 tratați), pe o perioadă de patru săptămâni de tratament. De la includerea în studiu, existența hipertensiunii arteriale secundare nu a fost studiată. La unii pacienți investigați, dozele utilizate au fost mai mari decât cele recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale la populația adultă, ajungând la o doză zilnică comparabilă cu 160 mg, care a fost testată la adulți. După ajustarea pentru efectele pe grupe de vârstă, media modificărilor TAS față de valoarea inițială (obiectivul primar) a fost de -14,5 (1,7) mmHg la grupul la care a fost administrat telmisartan 2 mg/kg group, -9,7 (1,7) mmHg la grupul la care a fost administrat telmisartan 1 mg/kg și 6,0 (2,4) la grupul la care s-a administrat placebo. Modificările ajustate ale TAD față de momentul inițial au fost de 8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg și, respectiv, 3,5 (2,1) mmHg. Modificarea a fost dependentă de doză. Datele de siguranță provenite din acest studiu la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani au apărut, în general, similare cu cele observate la adulți. Siguranța tratamentului cu telmisartan pe termen lung la copii și adolescenți nu a fost evaluată. Creșterea numărului de eozinofile, raportată la acest grup de pacienți, nu a fost înregistrată la adulți. Nu este cunoscută semnificația clinică și relevanța acestei modificări.

Aceste date clinice nu permit ca să se formuleze concluzii privind eficacitatea și siguranța telmisartan la copii și adolescenți hipertensivi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, dar cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie pentru telmisartan este de aproximativ 50 %.

Când se administrează telmisartan împreună cu alimente, scăderea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($AUC_{0-\infty}$) a telmisartanului variază de la aproximativ 6 % (în cazul administrării dozei de 40 mg) la aproximativ 19 % (în cazul administrării dozei de 160 mg). La 3 ore după administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

Liniaritate/non-liniaritate

Este probabil ca mica scădere a ASC să nu producă o scădere a eficienței terapeutice.

Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice. C_{max} și, în mai mică măsură ASC, cresc disproporționat în cazul administrării dozelor peste 40 mg.

Distribuție

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție mediu în condiții de echilibru (V_{dss}) este de aproximativ 500 litri.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare în glucuronoconjugatul produsului inițial. Nu s-a demonstrat nici o activitate farmacologică a formei conjugate.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o curbă de epurare biexponențială cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de peste 20 ore. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și în mai mică măsură aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), cresc disproporționat cu doza. Nu există dovezi privind acumularea relevantă clinic de telmisartan, în cazul utilizării dozelor recomandate.

Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă

asupra eficacității.

După administrare orală (și intravenoasă), telmisartanul se excretă aproape exclusiv în materiile fecale, în principal sub formă nemodificată. Întreaga excreție urinară este sub 1% din doză. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este mare (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice pentru două doze de telmisartan au fost evaluate ca obiectiv secundar la pacienți hipertensivi ($n = 57$) cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani după administrarea de telmisartan 1 mg/kg sau 2 mg/kg, timp de patru săptămâni de tratament. Obiectivele farmacocinetice au inclus determinarea valorii de echilibru a telmisartanului la copii și adolescenți, precum și investigarea legată de diferențele de vârstă. Cu toate că studiul a fost prea mic pentru o evaluare semnificativă a proprietăților farmacocinetice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani, rezultatele sunt în general în conformitate cu rezultatele observate la adulți și confirmă non-liniaritatea telmisartanului, în special pentru C_{max} .

Sex

S-au observat diferențe ale concentrațiilor plasmatice în funcție de sex, C_{max} și ASC fiind de aproximativ 3, respectiv 2 ori mai mari la femei comparativ cu valorile de la bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei mai tineri de 65 de ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă au fost observate concentrații plasmatice duble. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală supuși dializei au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul se leagă mult de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afecțiuni renale.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice de siguranță, dozele care determină expunere comparabilă cu cea dată de dozele din intervalul terapeutic clinic au determinat reducerea parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobinemie, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și ale creatininei în sânge), precum și creșterea potasemiei la animalele normotensive. La câine s-au observat dilatare și atrofii tubulare renale. De asemenea, s-au observat leziuni ale mucoasei gastrice (eroziuni, ulcere sau inflamații) la șobolan și câine. Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și pentru antagoniștii receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de sare pe cale orală.

La ambele specii s-au observat o activitate crescută a reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, comune întregii clase a inhibitorilor enzimei de conversie și antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, nu par a avea semnificație clinică.

Deși nu există date privind efectele teratogene, studiile la animale au indicat un risc moderat al telmisartanului la nivelul dozelor toxice asupra dezvoltării postnatale a puilor cum ar fi greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În cadrul studiilor *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene, nici activitate clastogenă relevantă; la șobolan și șoarece nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă (K30)

Meglumină

Hidroxid de sodiu

Lactoză monohidrat

Sorbitol (E420)

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al.

Mărimea ambalajului: cutie cu 28 comprimate (4 blistere a 7 comprimate).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto,

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(E) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

28933

9. DATA AUTORIZĂRII

27.02.2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>