

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

YLPIO 80 mg/2,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și indapamidă 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă cu linie mediană pe ambele părți și diametru de 9 mm. Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

YLPIO este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți care anterior era controlată cu telmisartan și indapamidă administrate concomitent la același nivel de doză ca în combinația în doză fixă.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Doza recomandată de YLPIO este de un comprimat administrat o dată pe zi.

Aceasta trebuie administrată la pacienți la care tensiunea arterială era anterior controlată prin combinarea medicamentelor care conțin telmisartan și indapamidă administrate ca monocomponente. Doza trebuie să fie adecvată cu cea a tratamentului anterior.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min) sau cărora li se efectuează ședințe de hemodializă, YLPIO este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dar indapamida are eficacitate maximă numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

YLPIO 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).

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări de doză la pacienții vârstnici, dar valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu YLPIO în cazul în care funcția renală este normală sau doar ușor alterată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea YLPIO 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 sunt pentru administrare orală, înainte, în timpul, sau după masă, cu o cantitate de lichid.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanțele active, sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 4.4)
- insuficiență renală severă (vezi pct, 4.2 și 4.4)
- hipokaliemie (vezi pct 4.4)
- afecțiuni biliare obstructive

YLPIO este contraindicat în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Administrarea concomitentă a telmisartan și a medicamentelor care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții care au diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1.73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcină

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 confirmată, 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).

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 stenoză a arterei renale care irigă rinichiul unic funcțional sunt tratați cu medicamente care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Funcția renală și diureticele

Diureticele tiazidice și cele înrudite au eficacitate maximă numai când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia sub 25 mg/l, și anume 220 μmol/l pentru un adult). La pacienții vârstnici, valorile creatininemiei trebuie corectate în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și de sodiu, indusă de tratamentul cu diuretice, determină scăderea filtrării glomerulare. Aceasta poate conduce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice de uree și creatinină. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are nicio consecință la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

Insuficiența renală și transplantul renal

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

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea combinației în doză fixă telmisartan/indapamidă în acest caz.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție deosebită în cazul administrării medicamentului la pacienții diagnosticați cu stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Pacienții cu diabet tratați cu insulină sau cu antidiabetice

La acești pacienți poate apărea hipoglicemie în timpul tratamentului cu telmisartan/indapamidă. Prin urmare, trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a glicemiei; poate fi necesară o modificare a dozei de insulină sau de antidiabetic, atunci când este cazul.

Insuficiență hepatică

Combinația în doză fixă telmisartan/indapamidă nu trebuie administrată la pacienți cu colestază, tulburări biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3), deoarece telmisartanul este eliminat în principal prin bilă. La acești pacienți, este de așteptat un clearance hepatic redus al telmisartanului. Combinația în doză fixă telmisartan/indapamidă trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Encefalopatie hepatică

În cazul afectării funcției hepatice, tiazidele și diureticele înrudite pot cauza encefalopatie hepatică. Administrarea combinației telmisartan/indapamidă trebuie întreruptă imediat, dacă aceasta apare.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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, blocaților 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 blocații 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 influențează acest sistem, de exemplu: telmisartan, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori, cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Echilibru hidroelectrolitică

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatremie ca urmare a terapiei diuretice intensive, regimului alimentar hiposodat, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, mai ales după administrarea primei doze din combinația în doză fixă telmisartan/indapamidă. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înainte de a se administra combinația în doză fixă telmisartan/indapamidă. Hipovolemia și/sau hiponatremia trebuie corectate înainte de a se administra combinația în doză fixă telmisartan/indapamidă.

Natremie

Natremia trebuie măsurată înaintea începerii tratamentului, apoi la intervale de timp regulate. Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Scăderea concentrației plasmatică de sodiu poate fi inițial asimptomatică. Prin urmare, este esențială monitorizarea la intervale de timp regulate, chiar mai frecventă în cazul pacienților vârstnici și cu ciroză hepatică.

Kaliemie

Hiperkaliemia

Administrarea de medicamente care influențează 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 evenimente intercurrente, o hiperkaliemie poate fi letală.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă de medicamente care influențează 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)
- Asocierea cu unul sau mai multe medicamente care influențează 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 ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim.
- Evenimente care pot să apară pe parcurs/intercurrente, în mod special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, înrăutățire a funcției renale, agravare bruscă a afecțiunii renale (de

exemplu: infecții), liză celulară (de exemplu: ischemie acută la nivelul extremităților, rabdomioliză, traumatism extins).

La pacienții cu risc, se recomandă monitorizarea atentă a valorii concentrației serice a potasiului.

Hipokaliemie

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este unul dintre riscurile majore ale tratamentului cu diuretice tiazidice și înrudite cu acestea. Riscul de instalare a hipokaliemiei (<3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe populaționale cu risc crescut adică, pacienții vârstnici, subnutriți și/sau tratați cu mai multe medicamente, pacienții cu ciroză hepatică cu edeme și ascită, pacienții coronarieni și cei cu insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a digitalicelor și riscul de apariție a aritmiilor.

De asemenea, pacienții care prezintă pe electrocardiogramă (ECG) prelungirea intervalului QT, congenitală sau iatrogenă, prezintă risc de apariție a hipokaliemiei. Hipokaliemia, precum și bradicardia, sunt factori predispozanți pentru debutul unor aritmii severe, în special ventriculare, de tipul torsadei vârfurilor, potențial letală.

În toate cazurile de mai sus este necesară o monitorizare mai frecventă a concentrației plasmatice de potasiu. Primul control al concentrației plasmatice de potasiu trebuie efectuat în prima săptămână după începerea tratamentului. Detectarea hipokaliemiei necesită corectarea acesteia.

Calcemie

Diureticele tiazidice și cele înrudite pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a concentrației plasmatice de calciu. Hipercalcemia manifestă se poate datora preexistenței unui hiperparatiroidism nedagnosticat. În această situație, tratamentul trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene.

Glicemie

La pacienții cu diabet zaharat, monitorizarea glicemiei are importanță majoră, în special în prezența hipokaliemiei.

Acid uric

La pacienții cu hiperuricemie poate crește frecvența crizelor de gută.

Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de apariție a reacțiilor de fotosensibilitate legate de tratamentul cu diuretice tiazidice sau cu substanțe înrudite cu acestea (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului, acesta trebuie oprit. Dacă este absolut necesară reluarea tratamentului cu indapamidă, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiațiile UVA.

Efuziuni coroidale, miopie acută și glaucom secundar de unghi închis

Sulfonamidele și medicamentele sulfonamidice pot produce reacții idiosincrazice care conduc la efuziuni coroidale cu defecte în câmpul vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ o scădere a acuității vizuale cu debut acut sau durere oculară care tipic apar în intervalul de timp de ore până la săptămâni de la inițierea terapiei. Netratarea glaucomului acut cu unghi închis poate conduce la pierderea permanentă a vederii. Prima acțiune terapeutică este de a întrerupe administrarea medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamentul medical prompt sau cel chirurgical ar putea fi luate în considerare dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de fenomene alergice la penicilină și sulfonamide.

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 aparținând rasei negre, comparativ cu cei aparținând altor rase, posibil din cauza prevalenței crescute a valorilor mici ale reninemiei la pacienții hipertensivi aparținând rasei negre.

Alte precauții

Ca și 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.

Testare antidoping

Indapamida poate induce pozitivarea testelor anti-doping.

YLPIO conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

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 ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai 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 asocierile terapeutice menționate mai sus. În mod special, riscul este mare la asocierea cu diuretice care economisesc potasiul și atunci când se asociază substituenți de sare care conțin potasiu. De exemplu: o asociere cu inhibitori ai 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. Diureticele care economisesc potasiu, de exemplu: spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare care conțin potasiu pot duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor serice ale potasiului. Dacă, din cauza unei hipokaliemii diagnosticate, este recomandată asocierea, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu o frecvență monitorizare a concentrațiilor serice ale potasiului.

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 plasmatice a litiului și ale toxicității acestuia. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului, dacă utilizarea acestei asocieri se dovedește a fi necesară.

Asocierea indapamidei cu litiu determină creșterea concentrației plasmatice de litiu cu semne de supradozaj, ca în cazul unui regim desodat (scade excreția urinară de litiu). Cu toate acestea, dacă este necesară utilizarea unui diuretic, se recomandă monitorizarea atentă a litemiei și ajustarea dozelor.

Administrarea concomitentă necesită precauție

Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene

AINS (de exemplu: acid acetilsalicilic în dozele terapeutice anti-inflamatoare recomandate, inhibitori ai COX- 2 și AINS neselective) 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), administrarea concomitentă de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclo-oxigenaza, poate duce la o deteriorare ulterioară a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută care, de regulă, este reversibilă.

Administrarea concomitentă a AINS (administrare sistemică), inclusiv inhibitori selectivi ai COX-2, doze mari de acid salicilic ($\geq 3\text{g/zi}$) și indapamidă pot conduce la reducerea a efectului antihipertensiv al indapamidei. La pacienții deshidratați, există riscul de producere a insuficienței renale acute (scade filtrarea glomerulară). La inițierea terapiei este necesară hidratarea pacientului și monitorizarea funcției renale.

Prin urmare, administrarea concomitentă cu combinația în doză fixă telmisartan/indapamidă trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător, iar monitorizarea funcției renale trebuie avută în vedere după inițierea terapiei concomitente și, ulterior, periodic.

În cadrul unui studiu, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a ASC_{0-24} și a $C_{\max}$ 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: furosemidă (diuretic de ansă) și hidroclorotiazidă (diuretic tiazidic), se începe administrarea de telmisartan, se poate produce o depleție a volumului și un risc de hipotensiune arterială.

Medicamente care pot determina torsada vârfurilor:

- antiaritmice din clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);
- antiaritmice din clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă);
- unele antipsihotice:
 - fenotiazine (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină);
 - benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă);
 - butirofenone (droperidol, haloperidol);
- alte medicamente: bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină i.v.

Risc crescut de aritmie ventriculară, în special *torsada vârfurilor* (hipokaliemia este un factor de risc). Se monitorizează și se corectează hipokaliemia, dacă este necesar, înainte de a introduce în medicație această asocieri cu combinația în doză fixă telmisartan/indapamidă. Se recomandă monitorizarea

clinică a electroliților plasmatici și a ECG. În prezența hipokaliemiei, este recomandată utilizarea medicamentelor care nu determină *torsada vârfurilor*.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitori ai ECA)

Risc de hipotensiune arterială apărută brusc și/sau insuficiență renală acută când tratamentul cu inhibitor al ECA este inițiat în prezența unei depleții de sodiu preexistente (în special la pacienții cu stenoză de arteră renală).

În cazul pacienților cu hipertensiune arterială, când tratamentul cu diuretice administrat anterior a determinat depleție de sodiu, este necesară:

- fie întreruperea administrării diureticului cu 3 zile înaintea inițierii tratamentului cu inhibitor al ECA și dacă este necesar reluarea tratamentului cu un diuretic hipokaliemiant;
- fie administrarea inițială de doze mici de inhibitor al ECA și apoi, creșterea treptată a dozei.

În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă, se începe cu doze foarte mici de inhibitor al ECA, eventual după o reducere a dozei diureticului hipokaliemiant asociat.

În toate cazurile, se recomandă monitorizarea funcției renale (creatinină plasmatică) în cursul primelor săptămâni de tratament cu un inhibitor al ECA.

Alte substanțe care pot determina hipokaliemie: amfotericină B (i.v.), gluco- și mineralocorticoizi (administrare sistemic), tetracosactidă, laxative stimulante

Risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea kaliemiei și corectarea acesteia dacă este nevoie. Aceste măsuri se iau în considerare în special în cazul tratamentului digitalic administrat concomitent. Se recomandă a se utiliza laxative non-stimulante.

Baclofen

Creșterea efectului antihipertensiv a fost observat.

Pacientul trebuie hidratat; se recomandă monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului.

Digitalice

Hipokaliemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. Se recomandă monitorizarea potasemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

Alopurinol

Administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Asocieri care trebuie luate în considerare

Alte medicamente antihipertensive

Efectul telmisartanului de scădere 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, blocaților 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 arterială ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

Diuretice care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă, triamteren)

Chiar dacă asocierile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat).

Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.

Metformin

Risc crescut de acidoză lactică determinată de metformin, din cauza unei posibile insuficiențe renale funcționale asociată cu utilizarea diureticelor și în special cu a diureticelor de ansă. Nu se va utiliza metformin atunci când creatininemia depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

Substanțe de contrast iodate

În cazul prezenței deshidratării determinată de diuretice, crește riscul de insuficiență renală acută, în special când sunt administrate doze mari de substanță de contrast iodată.

Înainte de administrarea substanței de contrast iodate se recomandă rehidratarea pacientului

Antidepresive asemănătoare imipraminei, neuroleptice

Pot induce efect antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Calciu (săruri de calciu)

Risc de hipercalcemie determinat de scăderea eliminării urinare de calciu.

Ciclosporină, tacrolimus

A fost observat risc de creștere a creatininemiei fără altă modificare a concentrației plasmatice de ciclosporină, chiar și în absența depleției de apă/sodiu.

Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică)

Scad efectul antihipertensiv al indapamidei (retenție de apă/sodiu din cauza corticosteroizilor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea YLPIO nu se recomandă în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

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 de telmisartan 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 ai 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 (diminuare a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere a procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi 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 ai căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Ca regulă generală, administrarea diureticelor trebuie evitată în timpul sarcinii și nu ar trebui niciodată utilizate pentru a trata edemele fiziologice din sarcină. Diureticele pot produce ischemie fetoplacentară cu riscul afectării creșterii fetale.

Datele provenite din utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în timpul trimestrului al treilea de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie feto-placentară și întârziere a creșterii.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Tratamentul cu YLPIO nu este recomandat în timpul alăptării.

Dacă tratamentul este necesar și nu sunt disponibile tratamente alternative cu profil de siguranță mai bun alăptarea trebuie întreruptă.

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea telmisartan în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea telmisartan 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.

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele uman. Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate, în cazul administrării în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar suprimarea lactației. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hipokaliemie.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Indapamida nu trebuie utilizată în timpul alăptării.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan sau indapamidei asupra fertilității masculine și feminine.

Studiile de toxicitate reproductivă nu au arătat vreun efect al indapamidei asupra fertilității la masculii și femelele de șobolan (vezi pct 5.3). Nu au fost anticipate efecte asupra fertilității umane

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 telmisartan.

Indapamida nu afectează vigilența, dar pot exista reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în cazul asocierii cu un alt medicament antihipertensiv. În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

Telmisartan

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave ale medicamentului includ reacția anafilactică și angioedemul, care pot apărea rar ($\geq 1 / 10000$ la $< 1 / 1000$) și insuficiență renală acută.

Incidența generală a reacțiilor adverse raportate cu telmisartan a fost de obicei comparabilă cu placebo (41,4% față de 43,9%) în studiile controlate la pacienții tratați cu hipertensiune arterială. Incidența reacțiilor adverse nu a fost legată de doză și nu a arătat nicio corelație cu sexul, vârsta sau rasa pacienților. Profilul de siguranță al telmisartanului la pacienții tratați pentru reducerea morbidității cardiovasculare a fost în concordanță cu cel obținut la pacienții hipertensivi.

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost acumulate din studii clinice controlate la pacienți tratați pentru hipertensiune și din rapoartele de după punerea pe piață. Listarea ia în considerare, de asemenea, reacțiile adverse grave și reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului raportate în trei studii clinice pe termen lung, inclusiv 21 642 pacienți tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare timp de până la șase ani.

Rezumatul reacțiilor adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate la categoriile de frecvență folosind 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 ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: infecție a tractului urinar, inclusiv cistită, infecție a tractului respirator superior, inclusiv faringită și sinuzită

Rare: septicemie, inclusiv cu consecințe letale¹

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: insomnie, depresie

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 ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: dispnee, tuse

Foarte rare: boală pulmonară interstițială

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: dureri abdominale, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături

Rare: gură uscată, disconfort la nivelul stomacului, disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Rare: funcție hepatică anormală / tulburări hepatice⁴

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie

Rare: angioedem (de asemenea, cu rezultat letal), eczemă, eritem, urticarie, erupție medicamentoasă, erupție toxică a pielii

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: dureri de spate (de exemplu: sciatică), spasme musculare, mialgie

Rare: artralгии, dureri la nivelul extremităților, dureri ale tendonului (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: dureri toracice, astenie (slăbiciune)

Rare: boală asemănătoare gripei

Investigații diagnostice

Mai puțin frecvente: creșterea creatininei din sânge,

Rare: hemoglobină scăzută, acid uric din sânge crescut, enzimă hepatică crescută, creatin fosfokinază din sânge crescută,

^{1,2,3,4}: pentru descrieri suplimentare, vă rugăm să consultați subsecțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Septicemie

În studiul PROfESS, s-a observat o incidență crescută a septicemiei la administrarea de telmisartan comparativ cu placebo. Evenimentul poate fi o descoperire întâmplătoare sau legat de un mecanism necunoscut în prezent (vezi și pct. 5.1).

Hipotensiune arterială

Această reacție adversă a fost raportată ca fiind frecventă la pacienții cu tensiune arterială controlată care au fost tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare pe lângă îngrijirea standard.

Anomalii ale funcției hepatice / tulburări hepatice

Cele mai multe cazuri de anomalii ale funcției hepatice / tulburări hepatice din experiența de după punerea pe piață au apărut la pacienții japonezi. Pacienții japonezi au mai multe șanse să experimenteze aceste reacții adverse.

Boala pulmonară interstițială

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

Indapamidă

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt reacțiile de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții cutanate maculopapulare.

În timpul studiilor clinice, hipokaliemia (potasiu plasmatic $<3,4$ mmol / L) a fost observată la 25% dintre pacienți și $<3,2$ mmol / L la 10% dintre pacienți după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a nivelului de potasiu a fost de 0,41 mmol / L.

Majoritatea reacțiilor adverse privind parametrii clinici sau de laborator sunt dependente de doză.

Rezumatul reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu indapamidă, clasificate în funcție de următoarea frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ la $<1/1000$); foarte rare ($\geq 1/100000$ la $<1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, trombocitopenie

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: hipercalcemie

Cu frecvență necunoscută: depleție de potasiu cu hipokaliemie, deosebit de gravă la anumite grupe de pacienți cu risc crescut (vezi pct. 4.4), hiponatremia

Tulburări ale sistemului nervos

Rare: vertij, oboseală, cefalee, parestezie

Cu frecvență necunoscută: sincopă

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: miopie, vedere încețoșată, tulburări de vedere, revărsat coroidian

Tulburări cardiace

Foarte rare: aritmie

Cu frecvență necunoscută: torsada vârfulor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)

Tulburări vasculare

Foarte rare: hipotensiune arterială

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: vărsături

Rare: greață, constipație, gură uscată

Foarte rare: pancreatită

Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: funcție hepatică anormală

Cu frecvență necunoscută: posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4), hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: reacții alergice și astmatice, reacții de hipersensibilitate (în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice), erupții cutanate maculopapulare

Mai puțin frecvente: purpură

Foarte rare: angioedem, urticarie, necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson

Cu frecvență necunoscută: posibilă înrăutățire a lupusului eritematos diseminat acut preexistent, reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: insuficiență renală

Investigații diagnostice

Cu frecvență necunoscută: electrocardiogramă cu QT prelungit (vezi pct. 4.4 și 4.5), glicemie crescută, acid uric plasmatic crescut, niveluri ridicate ale enzimelor hepatice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă direct la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Informațiile sunt limitate în cazul supradozajului cu telmisartan la om.

Simptome:

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

Indapamida nu a demonstrat toxicitate la doze de până la 40 mg. Semnele intoxicației acute se manifestă prin dezechilibre hidro-electrolitice (hiponatremie și hipokaliemie). Clinic, pot surveni greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe musculare, vertij, somnolență, confuzie, poliurie sau oligurie posibil până la anurie (cauzate de hipovolemie).

Abordare terapeutică:

Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. 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 și restabilite, dacă este necesar. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacienții trebuie așezați în poziție supină și trebuie să li se administreze rapid soluții pentru substituție volemică și soluții care conțin electroliți

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocați ai receptorilor angiotensinei II (ARBs) și diuretice; codul ATC: C09DA07.

Telmisartan

Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist activ după administrare pe cale orală, fiind specific receptorilor angiotensinei II (de tip AT₁). 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, incluzând 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 plasmatică 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, bradikina. Prin urmare, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea 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 cu telmisartan

Activitatea antihipertensivă devine treptat evidentă în decurs de 3 ore după administrarea primei doze de telmisartan. În general, reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează 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 concentrație plasmatică înainte de utilizarea dozei următoare/concentrație plasmatică 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 telmisartan reduce atât tensiunea arterială sistolică, cât și pe cea diastolică, fără a afecta rata pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la activitatea sa hipotensivă trebuie încă definită. Eficacitatea antihipertensivă a telmisartanului este comparabilă cu cea a agenților reprezentativi ai altor clase de medicamente antihipertensive (demonstrată în studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipină, atenolol, enalapril, hidroclorotiazidă și lisinopril).

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

Frecvența tusei uscate a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan, comparativ cu 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 25620 pacienți, cu vârsta de 55 ani sau peste, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II însoțit de dovezi 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 la unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau combinația de telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) și au urmat pentru un timp mediu de observare de 4,5 ani

Telmisartanul a arătat un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea incidenței evenimentelor cuprinse în criteriul de evaluare principal compus 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%). Rata riscului pentru telmisartan comparativ cu 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, respectiv de 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriile de evaluare 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 criteriul principal de evaluare în studiul de referință HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care a investigat efectul ramiprilului comparativ cu placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți care nu au tolerat tratamentul cu IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu administrare de 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 cu privire la criteriul de evaluare principal compus (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 la care s-a administrat placebo, cu o rată a riscului de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartanului comparativ cu placebo în ceea ce privește rezultatele legate de criteriile de evaluare secundare compuse 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 (rata riscului 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

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

Combinația dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare comparativ cu monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația telmisartan-ramipril. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația telmisartan-ramipril. Prin urmare, nu se recomandă administrarea combinației în doză fixă dintre telmisartan și ramipril la această grupă de pacienți. 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 prezentat recent

un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo, respectiv 0,70% comparativ cu 0,49% [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care utilizau 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 telmisartan/indapamidă 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) mm Hg la grupul la care a fost administrat telmisartan 2 mg/kg group, -9.7 (1.7) mm Hg 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) mm Hg, -4.5 (1.6) mm Hg și, respectiv, -3.5 (2.1) mm Hg. Modificarea a fost dependentă de doză. Datele de siguranță provenite din acest studiu la pacienți cu vârstă 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.

Indapamidă

Mecanism de acțiune

Indapamida este un derivat sulfonamidic cu un inel indolic, înrudită farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea reabsorbției sodiului. Indapamida crește excreția urinară de sodiu și clor și, în mai mică măsură, excreția de potasiu și magneziu, crescând în acest fel diureza și exercitând o acțiune antihipertensivă

Efecte farmacodinamice

Efectul antihipertensiv al indapamidei apare la doze la care efectul diuretic este de intensitate ușoară. De asemenea, a fost observat o persistență a efectului antihipertensiv la pacienții hipertensivi anefrici.

Ca și în cazul altor diuretice, mecanismul vascular de acțiune al indapamidei implică:

- o reducere în contractilitate a musculaturii vasculare datorită modificării transmembranare a schimburilor de ioni (în special calciu);
- vasodilatație datorită stimulării sintezei de prostaglandina PGE₂ și a prostacilinei PGI₂ cu efect vasodilatator și antiagregant plachetar

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

După o anumită doză, diureticele tiazidice și înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, în timp ce reacțiile adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, doza nu trebuie crescută.

De asemenea, s-a arătat că la pacienții cu hipertensiune arterială, tratamentul pe termen scurt, mediu și lung cu indapamidă:

- nu interferează cu metabolismul lipidic: trigliceridele, LDL-colesterolul și HDL-colesterolul,
- nu interferează cu metabolismul glucidic, nici măcar la pacienții diabetici 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 ($ASC_{0-\infty}$) 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.

Biodisponibilitatea indapamidei este mare (93 %). După administrarea orală a unei doze de 2,5 mg indapamidă, timpul de atingere a concentrației plasmatice maxime (t_{max}) este de 1-2 ore.

Distribuția

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

Legarea de proteinele plasmatice a indapamidei este mai mare de 75%.

Comparativ cu administrarea unei doze unice, administrarea de doze multiple de indapamidă crește concentrațiile plasmatice în faza de platou. Concentrațiile plasmatice în faza de platou sunt stabile și nu determină acumularea medicamentului.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare în glucuronoconjugatul substanței inițiale. Nu s-a demonstrat nicio 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 a telmisartanului, 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).

60-80% din doza administrată de indapamidă este eliminată pe cale renală. Indapamida este eliminată predominant sub forma de metaboliti, 5% din substanță se elimină sub formă neschimbată.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 14-24 ore (cu o medie de 18 ore).

Liniaritate/non-liniaritate

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

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

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Profilurile 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-linearitatea 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 obținute la bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de pacienții cu vârsta sub 65 de ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și severă au fost observate concentrații plasmatice duble de telmisartan. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuează ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatice mai mici. La pacienții cu insuficiență renală, telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală. Parametrii farmacocinetici ai indapamidei nu se modifică la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică efectuate 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 de telmisartan care determină expunere comparabilă cu cea dată de dozele cuprinse în intervalul terapeutic clinic au determinat reducerea parametrilor hematiilor (număr eritrocite, valoarea hemoglobinei, valoarea hematocritului), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și ale creatininemiei), 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-a 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.

Cu toate că 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.

Doze mari de indapamidă administrate oral la diverse specii de animale (de 40 - 8000 ori mai mari decât doza terapeutică) au evidențiat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. Principalele simptome ale intoxicației în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, și anume: bradipnee și vasodilatație periferică.

Testele de mutagenitate și carcinogenitate efectuate pentru indapamidă au avut rezultate negative.

Studiile de toxicitate reproductivă cu indapamidă nu au evidențiat embriotoxicitate și teratogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Hidroxid de sodiu

Povidona 25
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al.

Mărimi de ambalaj: 30 sau 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

YLPIO trebuie păstrat în blisterul sigilat. Comprimatele trebuie scoase din blister cu puțin timp înainte de a fi administrate.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praga 4, Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13818/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024