REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Telmisartan Amarox 20 mg comprimate
Telmisartan Amarox 40 mg comprimate
Telmisartan Amarox 80 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Telmisartan Amarox 20 mg comprimate
Fiecare comprimat conține telmisartan 20 mg.

Telmisartan Amarox 40 mg comprimate
Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg.

Telmisartan Amarox 80 mg comprimate
Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Telmisartan Amarox 20 mg comprimate
Comprimate albe până la aproape albe, cu diametrul de aproximativ 7,1 mm, rotunde, plate, cu margini teșite, gravate cu „H” pe o parte și „162” pe cealaltă parte.

Telmisartan Amarox 40 mg comprimate
Comprimate albe până la aproape albe, cu dimensiunile de aproximativ 12,1 x 5,9 mm, de formă ovală, biconvexe, gravate cu „H” pe o parte și „163” pe cealaltă parte.

Telmisartan Amarox 80 mg comprimate
Comprimate albe până la aproape albe, cu dimensiunile de aproximativ 16,3 x 8,0 mm, de formă ovală, biconvexe, gravate cu „H” pe o parte și „164” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială
Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Prevenție cardiovasculară

Reducerea morbidității cardiovasculare la adulți cu:
- boală cardiovasculară aterotrombotică diagnosticată (antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral 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 eficace 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. 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). 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 hipotensiv.

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.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

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. Telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Insuficiență hepatică

Telmisartan 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).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea telmisartan la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

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

Înghițirea integrală a comprimatului asigură acțiunea medicamentului conform intenției, garantând atât siguranța, cât și eficacitatea.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

- Trimestrele II și III de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Tulburări biliare obstructive
- Insuficiență hepatică severă

Administrarea concomitentă a telmisartan cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m^2) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina
Tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie să 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 blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul,, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică
Telmisartan 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. telmisartan 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.

Insuficiența renală și transplant 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 în ceea ce privește administrarea telmisartan la pacienții cu transplant renal recent.
Telmisartanul nu se elimină din sânge prin hemofiltrare și nu este dializabil.

Pacienți cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu
La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu, de exemplu în urma terapiei diuretice intensive, dietei hiposodate, diareii sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, mai ales după administrarea primei doze de telmisartan. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înainte de a se administra telmisartan. Hipovolemia și/sau depleția de sodiu trebuie corectate înainte de a se administra telmisartan.

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 afecţiuni 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, a fost 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 apărea hipoglicemie în timpul tratamentului cu telmisartan. De aceea, la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a glicemiei, putând fi necesară o modificare a dozei de insulină sau de antidiabetice, 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 evenimente intercurente, hiperkaliemia 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 de 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, blocanți ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim
- Evenimente 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).

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

Cardiopatie ischemică
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.

Angioedem intestinal
Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu blocanți ai receptorilor de angiotensină II (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale, greață, vărsături și diaree. Simptomele s-au remis după întreruperea tratamentului cu blocanți ai receptorilor de angiotensină II. Dacă se diagnostichează angioedemul intestinal, trebuie întreruptă administrarea de telmisartan și trebuie inițiată monitorizarea adecvată, până la remisia completă a simptomelor.

Sodiu
Fiecare comprimat conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 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 înaintea dozei următoare (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, blocanți 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 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
Blocanții 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 de potasiu. Dacă, din cauza unei hipokaliemii justificate, este recomandată asocierea, acestea trebuie folosite cu prudență și cu o frecventă monitorizare a concentrațiilor serice de potasiu.

Litiu
În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și cu blocanți 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 litiu, dacă folosirea acestei asocieri se dovedește a fi necesară.

Administrarea concomitentă necesită precauție.

Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene
AINS (adică acid acetilsalicilic în doze terapeutice anti-inflamatoare, inhibitorii COX-2 și AINS neselective) pot reduce efectul antihipertensiv al blocanților receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), administrarea concomitentă de blocanți 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 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 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 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 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, 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), în comparație 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, narcotice sau antidepresive.

Corticosteroizi (administrare sistemică)
Reducerea efectului antihipertensiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu blocanți 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 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 ECA în timpul primului trimestru al sarcinii nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. Deși nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu blocanți 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

blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu blocanți ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce fetotoxicitate la om (diminuarea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).
Dacă expunerea la blocanți 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 blocanți ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuți sub atentă observație pentru decelarea hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea
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.

Fertilitatea
În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartan 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 sincopei sau vertijului în timpul tratamentului cu un medicament antihipertensiv cum este telmisartan.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță
Reacțiile adverse grave includ reacții anafilactice și edem angioneurotic, ce pot apărea rar (≥ 1/10 000 și < 1/1 000) 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 și nu s-a stabilit nicio corelație cu 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 de pacienți tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare timp de până la șase ani.

Lista tabelară a reacțiilor adverse
Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor de apariție utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 și < 1/10); mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100); rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000); foarte rare (< 1/10 000).
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 urinar, cistită, infecție a tractului respirator superior, inclusiv faringită și sinuzită
Rare:	Sepsis, inclusiv cu final letal[1]
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente:	Anemie
Rare:	Eozinofilie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții anafilactice, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	
Mai puțin frecvente:	Hiperkaliemie
Rare:	Hipoglicemie (la pacienții diabetici), hiponatremie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Insomnie, depresie
Rare:	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puțin frecvente:	Sincopă, amețeală
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 arterială[2], hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse
Foarte rare:	Boală pulmonară interstițială[4]
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente:	Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături
Rare:	Xerostomie, disconfort abdominal, disgeuzie
Tulburări hepatobiliare	
Rare:	Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice[3]
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Prurit, hiperhidroză, erupție cutanată
Rare:	Edem angioneurotic (inclusiv 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 leziune renală acută)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere toracică, astenie (slăbiciune)
Rare:	Afecțiune 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 sangvine a creatin fosfokinazei

[1,2,3,4]: pentru descrierea pe larg, a se vedea subpunctul „*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sepsis

În cadrul studiului PRoFESS a fost observată o incidență sporită a sepsisului în cazul administrării telmisartan în comparație 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 arterială

Această reacție adversă a fost raportată ca fiind frecventă 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 experiența de după punerea pe piață 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.

Angioedem intestinal

Au fost raportate cazuri de angioedem intestinal după utilizarea blocanților receptorilor de angiotensină II (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile informații 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 concentrației serice a creatininei și insuficiență renală acută.

Abordare terapeutică

Telmisartanul nu este eliminat prin hemofiltrare și nu este dializabil. Pacientul trebuie monitorizat 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, pacientul trebuie așezat în poziție supină și trebuie să i se administreze soluții pentru substituția rapidă a plasmei și electroliților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA), simpli, codul ATC: C09CA07.

Mecanism de acțiune
Telmisartanul este un blocant activ și specific al receptorilor angiotensinei II (de tip AT_1), 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 AT_1, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT_1. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT_1. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT_2 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, bradikinina. 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 tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil timp de până la 48 ore.

Eficacitate și siguranță clinică

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 de ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile ambulatorii ale tensiunii arteriale. Aceasta se confirmă și prin raportul concentrației înaintea dozei următoare/concentrație maximă, care se menține în mod consecvent 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 în raport cu timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice (TAS). În această privință, datele privind tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt inconsecvente.

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 hipotensivă 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 neproductive 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** (**O**Ngoing **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale combinației dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25 620 de pacienți, de 55 ani sau mai în vârstă, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip 2 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 = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576) sau combinația dintre telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502) 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 criteriului final de evaluare primar compus constând în deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența criteriului final de evaluare primar a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7 %) și cu ramipril (16,5 %). Indicele de risc pentru telmisartan față de ramipril a fost de 1,01 [IÎ 97,5 % 0,93-1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o marjă de 1,13].
Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6 % la pacienți tratați cu telmisartan, respectiv 11,8 % la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind criteriul final de evaluare secundar prestabilit 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 (IÎ 97,5 % 0,90-1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit criteriul final de evaluare primar în studiul de referință HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), care au investigat efectul ramiprilului față de 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 = 2 954) sau cu placebo (n = 2 972), 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 criteriului final de evaluare primar 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 care a primit placebo, cu un indice de risc de 0,92 (IÎ 95 % 0,81-1,05, p = 0,22)]. S-a dovedit un beneficiu al telmisartanului față de placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare secundar compus prespecificat, constând în decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (IÎ 95 % 0,76-1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de risc 1,03, IÎ 95 % 0,85-1,24).

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

Combinația 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 această combinație. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune arterială și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu această combinație. De aceea, nu se recomandă administrarea combinației 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 în vârstă care au suferit recent un accident vascular cerebral, a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan, de 0,70 % în comparație cu placebo (0,49 %) [RR 1,43 (interval de încredere 95 % 1,00-2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (interval de încredere 95 % 1,14-3,76)]. Această creștere a incidenței sepsisului asociată cu administrarea de telmisartan fie poate constitui o descoperire întâmplătoare, fie 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 de evaluare global, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The

Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluarea 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 a fost 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 țintă. Pentru mai multe detalii, vezi mai sus secțiunea „Prevenția cardiovasculară".
VA NEPHRON-D a fost 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, însă s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială în comparație 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 și renală) a fost 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 din cauze cardiovasculare și accidentul vascular cerebral 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 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 de 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, - 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 și < 18 ani au părut, 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 această grupă de pacienți, nu a fost înregistrată la adulți. Nu sunt cunoscute semnificația clinică și relevanța acestei modificări.
Aceste date clinice nu permit să se formuleze concluzii privind eficacitatea și siguranța telmisartan la copii și adolescenți hipertensivi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși 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.

Liniaritate/Non-liniaritate
Se preconizează că mica scădere a ASC nu va produce o scădere a eficacității 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 la starea de echilibru (V_{dss}) este de aproximativ 500 de litri.

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

Eliminare
Telmisartanul este caracterizat printr-o farmacocinetică cu curbă de epurare biexponențială cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de peste 20 de 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 1 000 ml/min) în comparație cu debitul sangvin hepatic (aproximativ 1 500 ml/min).

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 și < 18 ani după administrarea de telmisartan 1 mg/kg sau 2 mg/kg, timp de patru săptămâni de tratament. Obiectivele farmacocinetice au inclus determinarea stării de echilibru a telmisartanului la copii și adolescenți, precum și investigarea diferențelor asociate cu vârsta. 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 în comparație cu valorile de la bărbați.

Vârstnici
Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei cu vârsta mai mică de 65 de ani.

Insuficiență renală
La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și 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 azotului ureic sangvin și ale creatininei), 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 blocanții 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 blocanților receptorilor angiotensinei II, nu par a avea semnificație clinică.

Deși nu s-au observat dovezi clare privind efectele teratogene, în studiile la animale s-a observat un efect al telmisartanului la valori ale 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.

Nu s-au observat efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine sau feminine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Hidroxid de sodiu
Meglumină
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere OPA/Al/PVC//Al: Comprimatele vor fi ambalate în blister, blisterul va fi ambalat în cutie cu blister împreună cu prospectul.

Mărimi de ambalaj
20 mg: 28, 30 și 98 de comprimate.
40 mg: 28, 56, 98 și 100 de comprimate.
80 mg: 28, 56, 98 și 100 de comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16974/2026/01-02-03

16975/2026/01-02-03-04

16976/2026/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026