REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEZEO 40 mg comprimate
TEZEO 80 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

TEZEO 40 mg comprimate
Fiecare comprimat conţine telmisartan 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat conţine sorbitol 162,20 mg (E 420).

TEZEO 80 mg comprimate
Fiecare comprimat conţine telmisartan 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut:
Fiecare comprimat conţine sorbitol 324,40 mg (E 420).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

TEZEO 40 mg comprimate: Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare aproape albă până la gălbuie, prevăzute cu linie mediană pe ambele feţe, cu lungimea de aproximativ 12 mm, lăţimea de aproximativ 6 mm şi grosimea de 3,2 - 3,8 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.
TEZEO 80 mg comprimate: Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare aproape albă până la gălbuie, marcate cu “80” pe una dintre fețe, cu lungimea de aproximativ 16 mm, lăţimea de aproximativ 8 mm şi grosimea de 4,2 - 4,8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Hipertensiune arterială
Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale la adulţi.

Prevenţia cardiovasculară

Scăderea morbidităţii de cauză cardiovasculară la adulţi cu:
- afecţiune cardiovasculară aterotrombotică simptomatică (antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică) sau
- diabet zaharat de tip 2 cu afectare documentată a organelor ţintă.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale

Doza uzuală eficace este de 40 mg, administrată zilnic, o dată pe zi. Unii pacienţi pot beneficia de efect terapeutic chiar la o doză zilnică de 20 mg. Doza de 20 mg poate fi obţinută prin divizarea comprimatului de 40 mg, care prezintă linie mediană, în doze egale. În cazurile în care nu este atinsă valoarea ţintă a tensiunii arteriale, doza de telmisartan poate fi crescută până la maximum 80 mg, administrată zilnic, o dată pe zi. Alternativ, telmisartanul poate fi utilizat în asociere cu diuretice tiazidice, cum este hidroclorotiazida, care s-a dovedit a avea un efect aditiv celui determinat de telmisartan, în ceea ce priveşte efectul hipotensiv. Când se intenţionează creşterea dozei, trebuie avut în vedere faptul că efectul antihipertensiv maxim este atins, în general, după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Prevenţie cardiovasculară

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi. Nu se cunoaşte dacă doze de telmisartan mai mici de 80 mg sunt eficace în scăderea morbidităţii de cauză cardiovasculară.
La iniţierea tratamentului cu telmisartan pentru scăderea morbidităţii de cauză cardiovasculară se recomandă monitorizarea atentă a tensiunii arteriale şi, dacă este necesar, ajustarea dozelor medicamentelor antihipertensive.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea la pacienţi cu insuficienţă renală severă sau care efectuează şedinţe de hemodializă. La aceşti pacienţi, se recomandă o doză iniţială mai mică, de 20 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată.

Utilizarea concomitentă de telmisartan şi aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficienţă renală (RFG <60 ml/min şi 1,73 m^2) (vezi pct. 4.3).

Insuficienţă hepatică

Tezeo este contraindicat la pacienții cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, doza nu trebuie să depăşească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea Tezeo la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 şi 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Comprimatele Tezeo se administrează pe cale orală, o dată pe zi, şi trebuie administrate cu lichid, cu sau fără alimente.

Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului
Telmisartan trebuie păstrat în blistere sigilate, din cauza proprietăţilor higroscopice ale comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).
Tezeo 40 mg comprimate
Comprimatele de Tezeo 40 mg pot fi divizate utilizând un divizor de comprimate sau prin presarea sau ruperea acestora pe linia mediană cu ajutorul mâinilor (mâinile trebuie să fie întotdeauna curate și uscate). Jumătatea de comprimat care nu este utilizată trebuie păstrată în ambalajul original și poate fi utilizată pentru doza următoare (vezi pct. 6.4 și 6.6).

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6).
- Afecţiuni biliare obstructive.
- Insuficienţă hepatică severă.
- Administrarea concomitentă a Tezeo cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min şi 1,73 m^2) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 şi 5.1).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Sarcina
Tratamentul cu antagonişti ai receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu trebuie iniţiat în timpul sarcinii. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată esenţială, la pacientele care intenţionează să rămână gravide, tratamentul cu telmisartan trebuie înlocuit cu un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă un profil de siguranţă cunoscut pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când se diagnostichează prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

Insuficienţă hepatică
Tezeo nu trebuie administrat la pacienţii cu colestază, afecţiuni biliare obstructive sau insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3), deoarece telmisartanul este eliminat, în principal, pe cale biliară. Este de aşteptat ca aceşti pacienţi să prezinte un clearance hepatic redus al telmisartanului. Tezeo trebuie utilizat numai cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată.

Hipertensiune arterială renovasculară
Există risc crescut de hipotensiune arterială severă şi insuficienţă renală în cazul pacienţilor cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcţional care sunt trataţi cu medicamente care afectează sistemul renină angiotensină aldosteron.

Insuficienţă renală şi transplant renal
În cazul în care Tezeo este utilizat la pacienţi cu insuficienţă renală, se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei şi creatininemiei. Nu există experienţă privind administrarea telmisartanului la pacienţi cu transplant renal recent.

Hipovolemie intravasculară
La pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatriemie apărute ca urmare a tratamentului intensiv cu diuretice, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze de Tezeo. Astfel de condiţii patologice trebuie corectate înainte de a se administra telmisartan. Hipovolemia și/sau hiponatremia trebuie corectate înainte de a se administra telmisartan.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

Utilizarea de telmisartan în asociere cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min şi 1,73 m^2) (vezi pct. 4.3).

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale.
Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Alte afecţiuni însoţite de stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron
La pacienţii al căror tonus vascular şi funcţie renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă sau afecţiuni renale subiacente, incluzând stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente care influenţează acest sistem, cum este telmisartanul, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rar, insuficienţă renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar
Pacienţii cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acţionează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Ca urmare, utilizarea telmisartanului nu este recomandată.

Stenoză de valvă aortică şi de valvă mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă
Similar altor vasodilatatoare, este indicată precauţie specială la pacienţii cu stenoză de valvă aortică sau de valvă mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Pacienţi cu diabet zaharat trataţi cu insulină sau cu medicamente antidiabetice
La aceşti pacienţi, poate apărea hipoglicemie în timpul tratamentului cu telmisartan. Prin urmare, la aceşti pacienţi, 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.

Angioedem intestinal
Angioedemul intestinal a fost raportat la pacienții tratați cu antagoniști 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 antagoniști 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.

Hiperpotasemie
Utilizarea medicamentelor care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate determina hiperpotasemie.
La vârstnici, pacienţi cu insuficienţă renală, pacienţi cu diabet zaharat, pacienţi trataţi concomitent cu alte medicamente care pot creşte potasemia şi/sau la pacienţii cu tulburări apărute în cursul tratamentului, hiperpotasemia poate fi letală.
Înainte de a lua în considerare utilizarea concomitentă a medicamentelor care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/beneficiu. Principalii factori de risc pentru hiperpotasemie care trebuie luaţi în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficienţa renală, vârsta (> 70 de ani).
- Asocierea cu unul sau mai multe medicamente care influenţează sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi/sau administrarea concomitentă cu suplimente de potasiu. Medicamentele sau clasele de medicamente care pot determina hiperpotasemie sunt substituenţii de sare care conţin potasiu, diureticele care economisesc potasiu, inhibitorii ECA, antagoniştii receptorilor de angiotensină II, antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoarele (ciclosporină sau tacrolimus) şi trimetoprimul.
- Tulburările apărute în cursul tratamentului, în special deshidratarea, decompensarea acută cardiacă, acidoza metabolică, deteriorarea funcţiei renale, agravarea bruscă a afecţiunii renale (de exemplu în caz de boli infecţioase), citoliză (de exemplu ischemie acută periferică, rabdomioliză, traumatisme extinse).

La pacienţii cu factori de risc, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor potasemiei (vezi pct. 4.5).

Diferenţe etnice
Aşa cum s-a observat şi în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, telmisartanul şi alţi antagonişti ai receptorilor angiotensinei II sunt aparent mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienţii ce aparţin rasei negre, comparativ cu pacienţii de altă rasă, posibil din cauza prevalenţei crescute a statusului hiporeninemic în cadrul populaţiei cu hipertensiune arterială ce aparţine rasei negre.

Alte precauţii şi atenţionări
Similar altor medicamente antihipertensive, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienţii cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate cauza infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Excipienţi
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

Tezeo 40 mg comprimate
Acest medicament conține sorbitol 162,2 mg în fiecare comprimat.
Tezeo 80 mg comprimate
Acest medicament conţine sorbitol 324,4 mg în fiecare comprimat.
Pacienţii cu intoleranţă ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
Asocierea dintre telmisartan şi aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min şi 1,73 m^2) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4). Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).
Similar altor medicamente care acţionează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, telmisartan poate provoca hiperkaliemie (vezi pct. 4.4). Riscul poate creşte în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care pot produce la rândul lor hiperkaliemie (substituenţi de sare care conţin potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ECA, antagonişti ai receptorilor angiotensinei II,

medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) şi trimetoprim.
Apariţia hiperpotasemiei depinde de factorii de risc asociaţi. Riscul este crescut în cazul administrării în asociere a medicamentelor menţionate mai sus. Riscul este crescut în special în cazul asocierii cu diuretice care economisesc potasiul şi când se utilizează concomitent substituenţi de sare care conţin potasiu. De exemplu, o asociere cu inhibitori ai ECA sau AINS prezintă un risc mai mic dacă sunt strict respectate precauţiile pentru utilizare.

Digoxină
Atunci când telmisartanul a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșteri ale valorii mediane a concentrației plasmatice maxime (49%) și a concentrației plasmatice minime (20%) ale digoxinei. La inițierea, ajustarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, trebuie monitorizate concentraţiile plasmatice de digoxină, pentru a menține concentraţiile în intervalul terapeutic.

Asocieri nerecomandate

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu
Antagoniştii receptorilor angiotensinei II, cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de diuretice. Diureticele care economisesc potasiu, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimente de potasiu sau substituenţi de sare care conţin potasiu pot determina creşterea semnificativă a potasemiei. În cazul în care administrarea concomitentă este indicată ca urmare a hipopotasemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauţie, iar valorile potasemiei trebuie monitorizate frecvent.

Litiu
În timpul administrării concomitente de litiu şi inhibitori ai ECA sau antagonişti ai receptorilor angiotensinei II incluzând telmisartan, s-au raportat creşteri reversibile ale litemiei şi toxicităţii litiului. Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor litemiei, dacă tratamentul concomitent este necesar.

Asocieri care necesită precauţie

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene
AINS (de exemplu acidul acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitorii COX-2 şi AINS neselective) pot să scadă efectul antihipertensiv al antagoniştilor receptorilor angiotensinei II.
La unii pacienţi cu funcţie renală afectată (de exemplu pacienţi deshidrataţi sau pacienţi vârstnici cu funcţie renală afectată), administrarea concomitentă a antagoniştilor receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina deteriorarea suplimentară a funcţiei renale, inclusiv o posibilă insuficienţă renală acută, care este, de regulă, reversibilă. Ca urmare, administrarea în asociere trebuie efectuată cu precauţie, în special la vârstnici. După iniţierea tratamentului asociat şi, ulterior periodic, pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie luată în considerare monitorizarea funcţiei renale.

În cadrul unui studiu, administrarea concomitentă de telmisartan şi ramipril a determinat creşterea de până la 2,5 ori a ASC_{0-24} şi a C_{max} a ramiprilului şi a ramiprilatului. Relevanţa clinică a acestei observaţii nu este cunoscută.

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)
Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice, cum sunt furosemidul (diuretic de ansă) şi hidroclorotiazida (diuretic tiazidic) poate determina depleţie volemică şi risc de hipotensiune arterială când se iniţiază tratamentul cu telmisartan.

Asocieri care trebuie luate în considerare în cazul administrării concomitente
Alte medicamente antihipertensive

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

Pe baza proprietăţilor lor farmacologice, se anticipează ca următoarele medicamente să poată potenţa efectele hipotensive ale tuturor antihipertensivelor, incluzând telmisartanul: baclofen, amifostină. În plus, hipotensiunea arterială ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, opioide sau antidepresive.

Corticosteroizi (administrare sistemică)
Reducerea efectului antihipertensiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Utilizarea ARA II nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea ARA II este contraindicată în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea telmisartanului la gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creştere uşoară a riscului. Cu toate că nu există date epidemiologice provenite din studii controlate privind riscul tratamentului cu ARA II, pot exista riscuri similare în cazul acestei clase de medicamente. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată esenţială, la pacientele care intenţionează să rămână gravide tratamentul cu telmisartan trebuie înlocuit cu un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă un profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Atunci când este constatată prezenţa sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu ARA II în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate (scăderea funcţiei renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) şi toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). În cazul în care expunerea la ARA II a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcţiei renale şi a craniului.
Copii ai căror mame au utilizat ARA II trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru apariţia hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

Alăptarea
Deoarece nu sunt disponibile informaţii referitoare la utilizarea Tezeo în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tezeo în această perioadă, fiind de preferat tratamente alternative, cu profile de siguranţă mai bine stabilite în ceea ce priveşte utilizarea în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea
În studiile preclinice, nu s-au observat efecte ale telmisartanului asupra fertilităţii masculine şi feminine.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje trebuie avut în vedere faptul că în timpul administrării unui antihipertensiv cum este Tezeo pot să apară, ocazional, ameţeli sau somnolenţă.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Reacţiile grave la medicament includ reacţie anafilactică şi angioedem, care pot apărea rar (≥ 1/10000 și < 1/1000), şi insuficienţă renală acută.
În cadrul studiilor clinice care au inclus pacienţi trataţi pentru hipertensiune arterială, incidenţa globală a reacțiilor adverse raportate în cazul telmisartanului a fost, în general, comparabilă cu cea observată în cazul placebo (41,4% faţă de 43,9%). Incidenţa reacțiilor adverse nu a fost dependentă de doză şi a fost independentă de sexul, vârsta sau rasa pacienţilor. Profilul de siguranţă al telmisartanului la pacienţii trataţi pentru scăderea morbidităţii de cauză cardiovasculară a fost similar cu cel observat la pacienţii cu hipertensiune arterială.

Reacţiile adverse enumerate mai jos au fost raportate în studii clinice controlate efectuate la pacienţi trataţi pentru hipertensiune arterială şi din raportările de după punerea pe piaţă a medicamentului. Tabelul de mai jos include, de asemenea, reacțiile adverse severe și reacțiile care au determinat întreruperea administrării, raportate în cadrul a trei studii clinice de lungă durată care au inclus 21642 de pacienţi trataţi cu telmisartan pentru scăderea morbidităţii de cauză cardiovasculară până la 6 ani.

Reacţiile adverse sub formă de tabel
Reacţiile adverse au fost clasificate în funcţie de frecvenţă, utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Infecţii şi infestări	
Mai puţin frecvente:	Infecţie de tract urinar, incluzând cistită, infecţie a căilor respiratorii superioare, incluzând faringită şi sinuzită.
Rare:	Sepsis, incluzând deces[1]
Tulburări hematologice şi limfatice	
Mai puţin frecvente:	Anemie
Rare:	Eozinofilie, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacţie anafilactică, hipersensibilitate
Tulburări metabolice şi de nutriţie	
Mai puţin frecvente:	Hiperpotasemie
Rare:	Hipoglicemie (la pacienţii cu diabet zaharat)
Tulburări psihice	
Mai puţin frecvente:	Insomnie, depresie
Rare:	Anxietate
Tulburări ale sistemului nervos	
Mai puţin frecvente:	Sincopă
Rare:	Somnolență
Tulburări oculare	
Rare:	Tulburări de vedere
Tulburări acustice şi vestibulare	

Mai puţin frecvente:	Vertij

Tulburări cardiace

Mai puţin frecvente:	Bradicardie
Rare:	Tahicardie

Tulburări vasculare

Mai puţin frecvente:	Hipotensiune arterială[2], hipotensiune arterială ortostatică

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale

Mai puţin frecvente:	Dispnee, tuse
Foarte rare:	Boală pulmonară interstițială[4]

Tulburări gastro-intestinale

Mai puţin frecvente:	Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulenţă, vărsături
Rare:	Xerostomie, disconfort gastric, disgeuzie

Tulburări hepatobiliare

Rare:	Afectarea funcţiei hepatice/tulburări hepatice[3]

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat

Mai puţin frecvente:	Prurit, hiperhidroză, erupţie cutanată tranzitorie
Rare:	Angioedem (asociat, de asemenea, cu deces), eczemă, eritem, urticarie, erupţii determinate de medicament, erupţii cutanate toxice

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv

Mai puţin frecvente:	Dorsalgie (de exemplu sciatică), spasme musculare, mialgie
Rare:	Artralgie, dureri la nivelul extremităţilor, dureri la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)

Tulburări renale şi ale căilor urinare

Mai puţin frecvente:	Insuficienţă renală, incluzând insuficienţă renală acută

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare

Mai puţin frecvente:	Durere la nivelul toracelui, astenie (slăbiciune)
Rare:	Simptome asemănătoare gripei

Investigaţii diagnostice

Mai puţin frecvente:	Creşterea creatininemiei
Rare:	Scăderea concentraţiei de hemoglobină, creşterea concentraţiilor plasmatice ale acidului uric, creşterea concentraţiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, creşterea concentraţiei plasmatice a creatinfosfokinazei.

[1,2,3,4] Pentru informaţii suplimentare, a se vedea subpunctul „Descrierea reacţiilor adverse selectate”.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Sepsis

În cadrul studiului PRoFESS, s-a observat o incidenţă crescută a septicemiei în cazul administrării telmisartanului, comparativ cu placebo. Acest eveniment ar putea fi numai întâmplător sau ar putea fi legat de un mecanism necunoscut până în prezent (vezi şi pct. 5.1).

Hipotensiune arterială

Această reacţie adversă la medicament a fost raportată ca fiind frecventă la pacienţi cu tensiune arterială controlată la care s-a administrat telmisartan pentru scăderea morbidităţii de cauză cardiovasculară în plus faţă de tratamentul standard.

Afectarea funcţiei hepatice/tulburări hepatice
Majoritatea cazurilor de afectare a funcţiei hepatice/tulburări hepatice raportate în cadrul experienţei după punerea pe piaţă au apărut la pacienţi japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuşi să prezinte aceste reacţii adverse.

Boală pulmonară interstiţială
Din experienţa de după punerea pe piaţă, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstiţială în asociere temporală cu administrarea de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relaţie de cauzalitate.

Angioedem intestinal
Au fost raportate cazuri de angioedem intestinal după utilizarea antagoniștilor 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
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile informaţii limitate privind supradozajul la om.

Simptome
Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiunea arterială şi tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, ameţeli, creşterea creatininemiei şi insuficienţă renală acută.

Tratament
Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic şi suportiv. Abordarea terapeutică depinde de perioada de timp care a trecut de la ingestie şi de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ inducerea emezei şi/sau lavajul gastric. Administrarea cărbunelui activat poate fi utilă în tratamentul supradozajului. Trebuie monitorizate frecvent valorile concentraţiilor serice ale electroliţilor şi creatininei. În cazul apariţiei hipotensiunii arteriale, pacienţii trebuie aşezaţi în decubit dorsal şi trebuie să li se administreze rapid soluţii pentru substituţia volemică şi a electroliţilor.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente active pe sistemul renină-angiotensină, blocanți ai receptorilor angiotensinei II (BRA), codul ATC: C09CA07

Mecanism de acţiune
Telmisartanul este un antagonist activ şi specific al receptorilor angiotensinei II (de tip AT_1) cu administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II de pe *situs*-ul său de legare de la nivelul subtipului de receptori AT_1 pentru care prezintă o afinitate foarte crescută, acţiune responsabilă de efectele cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu prezintă activitate agonistă parţială asupra receptorului AT_1. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT_1. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alţi receptori, incluzând receptorii AT_2 sau alţi receptori AT mai puţin cunoscuţi. Rolul funcţional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei suprastimulări a lor de către angiotensina II, a cărei concentraţie este crescută de către telmisartan. Concentraţiile plasmatice ale aldosteronului sunt scăzute de către telmisartan. La om, telmisartanul nu inhibă renina plasmatică şi nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă ECA (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinina. De aceea, nu se anticipează ca telmisartanul să potenţeze reacţiile adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creşterea tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menţine timp de mai mult de 24 de ore şi este încă măsurabil timp de până la 48 de ore.

Eficacitate şi siguranţă clinică
Tratamentul hipertensiunii arteriale esenţiale
Efectul antihipertensiv al telmisartanului apare treptat în decurs de 3 ore de la administrarea primei doze. Scăderea maximă a tensiunii arteriale este atinsă, în general, după 4 până la 8 săptămâni de la iniţierea tratamentului şi se menţine pe parcursul tratamentului de lungă durată.

Efectul antihipertensiv se menţine constant timp de mai mult de 24 de ore de la administrare şi include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, fapt demonstrat de măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta este confirmată şi de valorile raportului dintre concentraţia plasmatică anterior administrării următoarei doze şi concentraţia plasmatică maximă (trough to peak ratio), care se menţine în mod constant peste 80%, observate după administrarea dozelor de 40 şi 80 mg telmisartan în cadrul studiilor clinice controlate cu placebo.

Există o tendinţă aparentă de dependenţă de doză a timpului de revenire a tensiunii arteriale sistolice (TAS) la valorile de la momentul iniţial. În această privinţă, datele referitoare la tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt neconcludente.

La pacienţii cu hipertensiune arterială, telmisartanul scade atât tensiunea arterială sistolică, cât şi cea diastolică, fără a influenţa frecvenţa cardiacă. Contribuţia efectelor diuretic şi natriuretic ale medicamentului la activitatea sa de scădere a tensiunii arteriale rămâne să fie stabilită. Eficacitatea telmisartanului în scăderea tensiunii arteriale este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparţinând altor clase de antihipertensive (aşa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida şi lisinoprilul).

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

Frecvenţa tusei seci a fost semnificativ mai mică la pacienţii trataţi cu telmisartan, comparativ cu cei trataţi cu inhibitori ai ECA în cadrul studiilor clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenţia cardiovasculară
Studiul **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului şi al asocierii telmisartanului cu ramipril asupra

deceselor de cauză cardiovasculară la 25620 de pacienţi cu vârsta de 55 de ani sau peste cu antecedente de boală coronariană, accident vascular cerebral, AIT, boală arterială periferică sau diabet zaharat tip 2 însoţit de leziuni documentate ale organelor ţintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă o populaţie cu risc de evenimente cardiovasculare.

Pacienţii au fost repartizaţi randomizat în una dintre următoarele grupe de tratament: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576) sau asocierea telmisartan 80 mg cu ramipril 10 mg (n=8502) şi au fost urmăriţi pentru o perioadă medie de 4,5 ani.

Telmisartanul a demonstrat un efect similar ramiprilului în ceea ce priveşte scăderea criteriului de evaluare final principal compus – deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă. Incidenţa criteriului de evaluare final principal a fost similară în cadrul grupelor de tratament cu telmisartan (16,7%) şi ramipril (16,5%). Riscul relativ pentru telmisartan comparativ cu ramiprilul a fost de 1,01 (IÎ 97,5%, 0,93-1,10, valoarea p (non-inferioritate) =0,0019 până la 1,13). Mortalitatea de orice cauză a fost de 11,6% pentru pacienţii trataţi cu telmisartan şi de 11,8% pentru pacienţii trataţi cu ramipril.

S-a demonstrat că eficacitatea telmisartanului este similară cu cea a ramiprilului în ceea ce priveşte criteriul de evaluare final secundar prespecificat - deces, infarct miocardic neletal şi accident vascular cerebral neletal [0,99 (IÎ 97,5%, 0,90-1,08), valoarea p (non-inferioritate)=0,0004], criteriul de evaluare final principal în studiul de referinţă HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) care a investigat efectul ramiprilului comparativ cu placebo.

În studiul TRANSCEND au fost repartizaţi randomizat pacienţi cu intoleranţă la inhibitorii ECA dar care prezentau criterii de includere similare celor din studiul ONTARGET, în grupe de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau placebo (n=2972), ambele administrate în plus faţă de tratamentul standard. Durata medie de urmărire a fost de 4 ani şi 8 luni. Nu au fost evidenţiate diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte incidenţa criteriului de evaluare final principal compus (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficienţă cardiacă congestivă) [15,7% în grupul de tratament cu telmisartan şi 17,0% în grupul placebo cu un risc relativ de 0,92 (IÎ 95%, 0,81-1,05, p=0,22)]. Au existat dovezi ale efectului benefic al telmisartanului comparativ cu placebo în ceea ce priveşte criteriul de evaluare final secundar compus – deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal şi accident vascular cerebral neletal [0,87 (IÎ 95%, 0,76-1,00, p=0,048)]. Nu au existat dovezi privind efecte benefice asupra mortalităţii de cauză cardiovasculară (risc relativ 1,03, IÎ 95%, 0,85-1,24).

Tusea şi angioedemul au fost raportate mai puţin frecvent la pacienţii trataţi cu telmisartan, comparativ cu pacienţii trataţi cu ramipril, însă hipotensiunea arterială a fost raportată mai frecvent în cazul telmisartan.

Asocierea telmisartan cu ramipril nu a determinat beneficii suplimentare faţă de administrarea fiecărui medicament în monoterapie. Mortalitatea de cauză cardiovasculară şi mortalitatea de orice cauză au fost numeric mai mari în cazul administrării asociate. În plus, în braţul de tratament asociat a fost raportată o incidenţă semnificativ mai mare a hiperpotasemiei, insuficienţei renale, hipotensiunii arteriale şi sincopei. Prin urmare, la această populaţie nu se recomandă administrarea în asociere a telmisartanului cu ramipril.

În studiul clinic PRoFESS "*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes"* efectuat la pacienţi cu vârsta de 50 de ani sau peste cu un accident vascular cerebral recent în antecedente, s-a observat o incidenţă mai mare a sepsisului în cazul tratamentului cu telmisartan, comparativ cu placebo, 0,70% faţă de 0,49% [RR 1,43 (IÎ 95%: 1,00 – 2,06)]; incidenţa cazurilor de sepsis cu evoluţie letală a fost mai mare la pacienţii trataţi cu telmisartan (0,33%) comparativ cu pacienţii din grupul placebo (0,16%) [RR 2,07 (IÎ 95%: 1,14 – 3,76)]. Această frecvenţă de apariţie crescută a sepsisului, asociată cu utilizarea telmisartanului, ar putea fi fie întâmplătoare, fie legată de un mecanism necunoscut până 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.
ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ.
VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.
Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.
Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea telmisartanului la copii şi adolescenţi 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 pacienţi hipertensivi, în mare parte supraponderali, cu vârsta cuprinsă între 6 şi < 18 ani (greutate corporală ≥ 20 kg şi ≤ 120 kg, medie 74,6 kg), după ce le-a fost administrat telmisartan 1 mg/kg (n = 29 trataţi) sau 2 mg/kg (n = 31 trataţi), pe o perioadă de patru săptămâni de tratament. De la includerea în studiu, existenţa hipertensiunii arteriale secundare nu a fost studiată. La unii dintre pacienţii investigaţi, dozele utilizate au fost mai mari decât cele recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale la populaţia adultă, ajungând la o doză zilnică comparabilă cu 160 mg, care a fost testată la adulţi. După ajustarea pentru efectele pe grupe de vârstă, media modificărilor TAS faţă de valoarea iniţială (obiectivul primar) a fost de -14,5 (1,7) mm Hg în grupul la care a fost administrat telmisartan 2 mg/kg group, -9,7 (1,7) mmHg în grupul la care a fost administrat telmisartan 1 mg/kg şi -6,0 (2,4) în grupul la care s-a administrat placebo. Modificările ajustate ale TAD faţă de momentul iniţial au fost de -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg şi, respectiv, -3,5 (2,1) mmHg. Modificarea a fost dependentă de doză. Datele de siguranţă provenite din acest studiu la pacienţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi < 18 ani au apărut, în general, să fie similare cu cele observate la adulţi. Siguranţa tratamentului de lungă durată cu telmisartan la copii şi adolescenţi nu a fost evaluată.
Creşterea numărului de eozinofile, raportată la acest grup de pacienţi, nu a fost înregistrată la adulţi. Nu este cunoscută semnificaţia clinică şi relevanţa acestei modificări.
Aceste date clinice nu permit formularea de concluzii privind eficacitatea și siguranța telmisartanului la copii şi adolescenţi hipertensivi.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Absorbţia telmisartanului este rapidă, dar cantitatea absorbită este variabilă. Biodisponibilitatea absolută medie a telmisartanului este de aproximativ 50%.
Atunci când telmisartanul este administrat împreună cu alimente, scăderea ariei de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie 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, concentraţiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiţii de repaus alimentar sau împreună cu alimente.

Distribuţie
Telmisartanul se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (> 99,5%), în principal de albumină şi de alfa-1 glicoproteina acidă. Valoarea medie a volumului aparent de distribuţie la starea de echilibru (V_{dss}) este de aproximativ 500 litri.

Metabolizare
Telmisartanul este metabolizat prin conjugare, rezultând metabolitul glucuronoconjugat al compusului de bază. Nu s-au evidenţiat efecte farmacologice ale derivatului conjugat.

Eliminare
Telmisartanul este caracterizat printr-o farmacocintetică de degradare biexponenţială, cu un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare terminal > 20 de ore. Concentraţia plasmatică maximă (C_{max}) şi, în mai mică măsură, aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp (ASC), cresc în mod disproporţional cu doza. Nu există dovezi privind acumularea relevantă clinic a telmisartanului, în cazul utilizării dozelor recomandate. Concentraţiile plasmatice au fost mai mari la femei faţă de bărbaţi, fără a avea o influenţă relevantă asupra eficacităţii.

După administrare orală (şi intravenoasă), telmisartanul se excretă aproape exclusiv prin materiile fecale, în principal sub formă nemodificată. Excreţia urinară însumează sub 1 % din doza administrată. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este crescut (aproximativ 1000 ml/min), comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/ min).

Liniaritate/non-liniaritate
Este de aşteptat ca uşoara scădere a ASC să nu determine scăderea eficacităţii terapeutice.
Nu există o relaţie liniară între doza administrată şi concentraţia plasmatică. C_{max} şi, în mai mică măsură, ASC cresc în mod disproporţionat în cazul administrării de doze peste 40 mg.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi
Proprietăţile farmacocinetice pentru două doze de telmisartan au fost evaluate ca obiectiv secundar la pacienţi hipertensivi (n = 57) cu vârsta cuprinsă între 6 şi < 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 la starea de echilibru pentru telmisartan la copii şi adolescenţi, precum şi investigarea legată de diferenţele de vârstă. Cu toate că studiul a fost prea mic pentru o evaluare semnificativă a proprietăţilor farmacocinetice la copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 12 ani, rezultatele sunt în general în conformitate cu rezultatele observate la adulţi şi confirmă non-liniaritatea telmisartanului, în special pentru C_{max}.

Sex
S-au observat diferenţe ale concentraţiilor plasmatice în funcţie de sex, cu C_{max} şi ASC fiind de aproximativ 3 şi, respectiv, 2 ori mai mari la femei comparativ cu valorile observate la bărbaţi.

Vârstnici
Nu există diferenţe între profilul farmacocinetic al telmisartanului la vârstnici şi cel observat la pacienţii cu vârsta sub 65 ani.

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la moderată şi severă, au fost observate concentraţii plasmatice duble. Cu toate acestea, la pacienţii cu insuficienţă renală care efectuează şedinţe de dializă au fost observate concentraţii plasmatice mai mici. Telmisartanul se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice la subiecţii cu insuficienţă renală şi, ca urmare, nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienţii cu insuficienţă renală.

Insuficienţă hepatică
Studiile de farmacocinetică efectuate la pacienţi cu insuficienţă hepatică au demonstrat creşterea biodisponibilităţii absolute până la aproape 100%. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienţii cu insuficienţă hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranţă

În cadrul studiilor preclinice de siguranţă, administrarea unor doze care determină o expunere comparabilă cu cea care apare în cazul administrării de doze terapeutice la om, a determinat scăderea parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), tulburări ale hemodinamicii renale (creşteri ale azotului ureic sanguin şi creatininemiei), precum şi creşterea potasemiei la animalele cu valori normale ale tensiunii arteriale. La câini s-au observat dilatare şi atrofii tubulare renale. De asemenea, la şobolani şi câini s-au observat leziuni ale mucoasei gastrice (eroziuni, ulcere sau inflamaţie). Aceste reacţii adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice atât în cazul inhibitorilor ECA cât şi în cazul antagoniştilor 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 şi hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, care constituie un efect de clasă al inhibitorilor ECA şi antagoniştilor receptorilor angiotensinei II, nu par a avea semnificaţie clinică.

Nu s-au observat dovezi clare ale unor efecte teratogene; cu toate acestea, la doze de telmisartan care determină efecte toxice, s-au observat efecte asupra dezvoltării postnatale a puilor, cum sunt greutate corporală mai mică, întârzierea deschiderii ochilor.

În cadrul studiilor *in vitro* nu s-au evidenţiat efecte mutagene, nici activitate clastogenă relevantă; la şobolan şi şoarece nu s-au evidenţiat efecte carcinogene.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Meglumină
Sorbitol (E 420)
Hidroxid de sodiu
Povidonă 25
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Tezeo 40 mg comprimate
În cazul în care comprimatul de Tezeo 40 mg este divizat în jumătate, plasați jumătatea neutilizată înapoi în celula deschisă a blisterului şi păstrați-o în ambalajul original din carton (pentru maximum o zi).

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al, cutie din carton
Mărimi de ambalaj: 28, 30, 56 sau 90 comprimate

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Telmisartanul trebuie păstrat în blisterul sigilat, din cauza proprietăţii higroscopice a comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister cu puţin timp înainte de administrare.

Tezeo 40 mg comprimate
Comprimatele de Tezeo 40 mg pot fi divizate utilizând un divizor de comprimate sau prin presarea sau ruperea acestora pe linia mediană cu ajutorul mâinilor (mâinile trebuie să fie întotdeauna curate şi uscate).

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9442/2016/01-02-03-04
9443/2016/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Mai 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2025