

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolmiduo 40 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată
Tolmiduo 80 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Tolmiduo 40 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată
Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține telmisartan 40 mg și indapamidă 1,5 mg.

Tolmiduo 80 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată
Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține telmisartan 80 mg și indapamidă 1,5 mg.

Excipient(i) cu efect cunoscut:

Tolmiduo 40 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată
Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține 89,02 mg lactoză (ca lactoză monohidrat).

Tolmiduo 80 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată
Fiecare comprimat cu eliberare modificată conține 146,02 mg lactoză (ca lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare modificată

Tolmiduo 40 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată
Comprimate biconvexe, în formă de capsulă, cu două straturi. Un strat are culoare portocaliu marmorat. Celălalt strat are culoare alb până la alb-gălbui maroniu marmorat, marcat cu TI1.
Dimensiunile comprimatelor: aproximativ 18 mm x 8 mm.

Tolmiduo 80 mg/1,5 mg comprimate cu eliberare modificată
Comprimate biconvexe, în formă de capsulă, cu două straturi. Un strat are culoare galben-maroniu marmorat. Celălalt strat are culoare alb până la alb-gălbui maroniu marmorat, marcat cu TI2.
Dimensiunile comprimatelor: aproximativ 18 mm x 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tolmiduo este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ca terapie de substituție la pacienții adulți care răspund adecvat la terapia cu telmisartan și indapamidă administrate concomitent, în aceleași doze ca în combinație, dar sub formă de comprimate separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza zilnică recomandată de Tolmiduo este de un comprimat o dată pe zi.
Combinăția cu doză fixă nu este adecvată pentru tratamentul inițial.

Înainte de a schimba tratamentul cu Tolmiduo, pacienții trebuie controlați cu doze stabile de monocomponente administrate concomitent. Doza de Tolmiduo trebuie să se bazeze pe dozele componentelor individuale ale combinației la momentul schimbării.

Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta trebuie efectuată prin titrarea individuală a componentelor din combinația liberă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) tratamentul cu Tolmiduo este contraindicat (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, dar diureticele tiazidice și cele înrudite sunt complet eficace numai dacă funcția renală este normală sau doar minim afectată.

Insuficiență hepatică

Tolmiduo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza de Tolmiduo nu trebuie să depășească 40 mg/1,5 mg (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții vârstnici, dar creatinina plasmatică trebuie evaluată în funcție de vârstă, greutate și sex. Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Tolmiduo atunci când funcția renală este normală sau doar minim afectată.

Copii și adolescenți

Tolmiduo nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.
Siguranța și eficacitatea Tolmiduo nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Mod de administrare

Tolmiduo comprimate cu eliberare modificată sunt pentru administrare orală o dată pe zi, de preferat dimineața, și trebuie înghițite întregi cu lichide, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Insuficiență hepatică severă sau encefalopatie hepatică.
- Insuficiență renală severă.
- Hipokaliemie.
- Boli obstructive biliare.
- Utilizarea concomitentă a telmisartanului cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Dacă continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este considerată esențială, la pacientele care planifică o sarcină trebuie administrate tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. Când este stabilit diagnosticul de sarcină, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și la nevoie trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Telmisartan/indapamidă nu trebuie administrat pacienților cu colestază, boli obstructive biliare sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal prin bilă. Este de așteptat ca acești pacienți să aibă clearance-ul hepatic redus pentru telmisartan. Telmisartan/indapamidă trebuie utilizat numai cu prudență la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Encefalopatie hepatică

Dacă funcția hepatică este afectată, diureticele tiazidice pot provoca, în special în cazul unui dezechilibru hidro-electrolitic, encefalopatie hepatică care poate evolua la comă hepatică. Administrarea telmisartan/indapamidă trebuie oprită imediat în acest caz.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală, sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional, tratați cu medicamente cu acțiune pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Hipovolemie intravasculară

Hipotensiunea arterială simptomatică, mai ales după prima doză de telmisartan, poate apărea la pacienții cu depleție de volum și/sau sodiu în urma terapiei diuretice susținute, dietă cu restricție de sodiu, diaree sau vărsături. Aceste stări clinice trebuie corectate înainte de administrarea telmisartanului/indapamidei. Depleția de volum și/sau sodiu trebuie corectată înainte de administrarea telmisartan/indapamidă.

Insuficiență renală și transplant renal

Dacă telmisartanul este administrat la pacienți cu funcție renală afectată, se recomandă monitorizarea periodică a valorilor serice ale potasiului și creatininei. Nu există experiență privind administrarea telmisartan/indapamidă la pacienți recent transplantați renal.

Funcția renală și diureticele

Diureticele tiazidice și cele înrudite sunt complet eficace numai dacă funcția renală este normală sau doar minim afectată (nivel de creatinină plasmatică sub 25 mg/l, respectiv 220 μmol/l la adult). La vârstnici, această valoare a creatininei serice trebuie evaluată în funcție de vârstă, greutate și sex.

Hipovolemia, secundară pierderii de apă și sodiu indusă de diuretice, determină la începutul tratamentului scăderea filtrării glomerulare. Aceasta poate duce la o creștere a ureei sanguine și creatininei serice. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe la pacienți cu funcție renală normală, dar poate agrava insuficiența renală preexistentă.

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

Există dovezi că utilizarea concomitentă de IECA, blocante ale receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (care include insuficiența renală acută). Prin urmare, nu se recomandă blocarea dublă a SRAA prin utilizarea combinată a IECA, blocante ale receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia cu dublă blocare este considerată absolut necesară, aceasta trebuie efectuată numai sub supraveghere de specialitate, și sub rezerva monitorizării frecvente și atente a funcției renale, electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte afecțiuni cu stimulare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau boală renală subiacentă, care include stenoza arterei renale), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem, precum telmisartan, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau mai rar insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Aldosteronismul primar

În general pacienții cu aldosteronism primar nu vor răspunde la medicamente antihipertensive, care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, administrarea combinației telmisartan/indapamidă nu este recomandată.

Stenoză a valvei aortice și mitrale, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

Pacienți diabetici tratați cu insulină sau medicamente antidiabetice

La acești pacienți poate apărea hipoglicemie în timpul tratamentului cu telmisartan. Prin urmare, la acești pacienți trebuie avută în vedere monitorizarea adecvată a glicemiei; poate fi necesară ajustarea dozei de insulină sau a dozei de medicamente antidiabetice, atunci când este indicat.

Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea diureticelor tiazidice și a celor înrudite cu tiazidicele (vezi pct. 4.8). Dacă reacția de fotosensibilitate apare în timpul tratamentului, se recomandă oprirea tratamentului. Dacă se consideră necesară reluarea diureticului, este recomandată protejarea zonelor expuse la soare sau la lumină UVA artificială.

Echilibrul hidro-electrolitic

Sodiu plasmatic

Acesta trebuie măsurat înainte de începerea tratamentului, și după aceea periodic, la intervale regulate. Scăderea marcată a sodiului plasmatic poate fi asimptomatică inițial și de aceea monitorizarea regulată este esențială, și trebuie să fie chiar mai frecventă la pacienții vârstnici și cirofici (vezi pct.4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate determina hiponatraemie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatraemia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate determina alcaloza metabolică secundară compensatorie: Incidența și intensitatea acestui efect sunt ușoare.

Potasiul plasmatic

Hiperkaliemia

Administrarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate determina hiperkaliemie.

La vârstnici, pacienții cu insuficiență renală, pacienții diabetici, pacienții tratați concomitent cu alte medicamente care pot crește nivelul de potasiu și/sau la pacienții cu evenimente intercurrente, hiperkaliemia poate fi letală.

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

Principalii factori de risc pentru hiperkaliemie care trebuie luați în considerare sunt:

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (>70 de ani).
- Asocierea cu unul sau mai multe alte medicamente, care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, și/sau suplimente de potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot provoca hiperkaliemie sunt înlocuitorii de sare care conține potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniștii receptorilor angiotensinei II, medicamentele antiinflamatoare

nesteroidiene (AINS, care includ inhibitorii selectivi ai COX 2), heparina, imunosupresoarele (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprimul.

- Evenimente intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică, agravarea funcției renale, agravarea bruscă a stării renale (de exemplu, boli infecțioase), liza celulară (de exemplu, ischemia acută a membrelor, rabdomioliza, traumatismul extins).

Se recomandă monitorizarea atentă a nivelului de potasiu seric la pacienții cu risc (vezi pct. 4.5).

Hipokaliemia

Depleția de potasiu cu hipokaliemie reprezintă un risc major la administrarea diureticelor tiazidice și a celor înrudite. Hipokaliemia poate determina afectare musculară. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în principal în cazul hipokaliemiei severe. Riscul de apariție a hipokaliemiei ($< 3,4$ mmol/l) trebuie prevenit la anumite grupe de pacienți cu risc crescut, respectiv vârstnici, pacienți cu malnutriție și/sau polimedicație, pacienți cirofici cu edem și ascită, pacienți cu boală coronariană și insuficiență cardiacă. În această situație, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a medicamentelor digitale și riscul de aritmii.

Persoanele cu sindrom QT prelungit sunt de asemenea la risc, indiferent dacă originea sindromului este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, ca și bradicardia, este în acest caz factor predispozant în apariția aritmiilor severe, în special a *torsadei vârfurilor* cu potențial fatal.

Monitorizarea mai frecventă a potasiului seric este necesară în toate situațiile indicate mai sus. Prima determinare a potasiului seric trebuie obținută în cursul primei săptămâni de la începerea tratamentului. Detectarea hipokaliemiei impune corectarea acesteia. Hipokaliemia constatată în asociere cu o concentrație scăzută a magneziului seric poate fi refractară la tratament dacă nivelul de magneziu seric nu este corectat.

Magneziul seric

S-a demonstrat că diureticele tiazidice și cele înrudite, care includ indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Calciul seric

Diureticele tiazidice și cele înrudite pot scădea excreția urinară de calciu și pot determina creșterea ușoară și tranzitorie a calciului seric. Hipercalemia francă se poate datora unui hiperparatiroidism care a trecut neobservat anterior.

Tratamentul trebuie oprit înainte de evaluarea funcției paratiroidiene.

Glicemia

Monitorizarea glicemiei este importantă la diabetici, în special în prezența hipokaliemiei.

Acidul uric

Tendința de apariție a crizelor de gută poate fi crescută la pacienții cu hiperuricemie.

Diferențe etnice

Așa cum s-a observat în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, telmisartanul și ceilalți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II sunt aparent mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoane de rasă neagră decât la cele de altă rasă, posibil din cauza prevalenței ridicate a stărilor cu renină scăzută în populația hipertensivă de rasă neagră.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau medicamentele derivate din sulfonamide pot provoca o reacție idiosincrazică cu efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debut acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară, și, de obicei, apar în ore sau săptămâni de la inițierea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis în absența tratamentului poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamentul medical sau chirurgical imediat poate fi necesar dacă tensiunea intraoculară nu revine la normal. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergie la sulfonamide sau penicilină.

Altele

La fel ca pentru oricare alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică ar putea determina apariția unui infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică este în principal „fără sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de telmisartan

Digoxin

Când telmisartan a fost administrat împreună cu digoxin, s-au observat creșteri mediane ale concentrației plasmatice maxime (49%) și ale concentrației minime (20%) pentru digoxin. La inițierea, ajustarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, monitorizați digoxinul pentru a-l menține în intervalul terapeutic.

Ca și în cazul altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, telmisartanul poate provoca hiperkaliemie (vezi pct. 4.4). Riscul poate crește în cazul asocierii tratamentului cu alte medicamente care pot provoca, de asemenea, hiperkaliemie (înlocuitori de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS care includ inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim).

Apariția hiperkaliemiei depinde de factorii de risc asociați. Riscul este crescut în cazul combinațiilor terapeutice menționate mai sus. Riscul este crescut în principal în asocierea cu diuretice care economisesc potasiul, și în cazul utilizării de înlocuitori de sare cu potasiu. O asociere cu inhibitori ai ECA sau AINS, de exemplu, prezintă un risc mai mic, cu condiția respectării stricte a precauțiilor de utilizare.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II, precum telmisartan, atenuează pierderile de potasiu induse de diuretice. Diureticele care economisesc potasiul, de exemplu spironolactona, eplerenona, triamterenul sau amilorida, suplimentele de potasiu sau înlocuitorii de sare care conțin potasiu pot duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Dacă administrarea concomitentă este indicată din cauza hipokaliemiei dovedite, acestea trebuie utilizate cu precauție și monitorizare frecventă a potasiului seric.

Litiu

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu și toxicitate în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, care includ telmisartan. Dacă utilizarea combinației se dovedește necesară, se recomandă monitorizarea atentă a nivelurilor serice de litiu.

Utilizarea concomitentă necesită precauție

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în regimuri de dozare antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselective) pot reduce efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcția renală compromisă (cei deshidratați sau vârstnicii cu afectare renală), administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II și a agenților care inhibă ciclo-oxygenazele poate deteriora suplimentar funcția renală până la insuficiență renală acută, de obicei reversibilă. Prin urmare, combinația trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie monitorizată funcția renală după inițierea tratamentului concomitent, și ulterior periodic.

Într-un studiu, s-a observat că administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de până la 2,5 ori a ASC_{0-24} și C_{max} ale ramipril și ramiprilat. Semnificația clinică nu este cunoscută.

Diuretice (diuretice tiazidice sau de ansă)

Tratamentul anterior cu diuretice în doză mare, precum furosemid (diuretic de ansă) și hidroclorotiazidă (diuretic tiazidic), poate determina depleție volumică și risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu telmisartan.

Luați în considerare la administrare concomitentă

Alte medicamente antihipertensive

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

Date provenind din studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrare combinată de inhibitori ECA, blocante ale receptorilor angiotensinei II sau aliskiren este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse precum hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (până la insuficiență renală acută) comparativ cu administrarea unui singur medicament cu efect pe SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Pe baza proprietăților farmacologice este posibil ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale tuturor antihipertensivelor, care includ telmisartan: baclofen, amifostină. În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive.

Corticosteroizi (administrați pe cale sistemică)

Scăderea efectului antihipertensiv.

Legate de indapamidă

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Litiu

Creșterea concentrației plasmatice de litiu cu semne de supradozaj asemănător unui regim cu conținut scăzut în sodiu (excreția urinară a litiului este scăzută). Cu toate acestea, dacă utilizarea diureticelor este necesară, se recomandă monitorizarea atentă a litiului seric și ajustarea dozelor.

Combinații care necesită administrare cu precauție

Medicamente care induc torsada vârfulor-precum, dar nu se limitează la

- antiaritmice clasa Ia (precum chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- antiaritmice clasa III (precum amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, bretilium),
- unele antipsihotice:
 - fenotiazine (precum clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (precum amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă),
 - butirofenone (precum droperidol, haloperidol),
 - alte antipsihotice (precum pimozidă),
 - alte medicamente: precum bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină intravenoasă, halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamină i.v, metadonă, astemizol, terfenadină.

Risc crescut de aritmii ventriculare, în particular *torsadă a vârfurilor* (hipokaliemia este factor de risc). Monitorizați hipokaliemia și corectați dacă este necesar, înainte de a introduce în tratament combinația telmisartan/indapamidă. Este necesară monitorizarea clinică a electroliților plasmatici și a ECG. Administrați medicamente care nu prezintă dezavantajul inducerii de *torsadă a vârfurilor* în prezența hipokaliemiei.

AINS (pe cale sistemică) includ inhibitorii selectivi ai COX-2 sau dozele mari de acid acetilsalicilic (≥ 3 g/zi)

Efectul antihipertensiv al indapamidei poate fi scăzut. Risc de insuficiență renală acută la pacienții deshidratați (prin scădere a filtrării glomerulare). Hidratați pacientul; monitorizați funcția renală la începutul tratamentului.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA)

Risc de hipotensiune arterială brusc instalată și/sau insuficiență renală acută la inițierea tratamentului cu IECA în caz de depleție sodică preexistentă (mai ales la pacienți cu stenoză de arteră renală).

În cazul hipertensiunii arteriale, atunci când tratamentul anterior cu diuretice a determinat depleție de sodiu este necesară:

- oprirea diureticului cu 3 zile înainte să administrați un IECA, și administrarea din nou a diureticului care elimină potasiul;
- sau administrare inițială de doze mici de IECA urmată de creștere treptată a dozei.

În insuficiența cardiacă congestivă începeți cu o doză foarte mică de IECA, posibil după ce scădeți doza de diuretic care determină hipokaliemie administrat concomitent.

În toate cazurile monitorizați funcția renală (creatinina serică) în primele săptămâni de tratament cu IECA.

Alte medicamente care induc hipokaliemie: amfotericină B (i.v.), gluco corticoizi și mineralocorticoizi (pe cale sistemică), tetracosactid, laxative stimulante

Riscul de hipokaliemie este crescut (prin efect aditiv).

Monitorizați potasiul seric și corectați, la nevoie.

Permanent aveți în vedere aceste măsuri, mai ales în administrarea concomitentă a digitalicelor.

Este recomandată administrarea de laxative altele decât cele stimulante.

Baclofen

S-a observat o creștere a efectului antihipertensiv.

Hidratați pacientul; monitorizați funcția renală la începutul tratamentului.

Preparate digitale

Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia predispon la apariția de efecte toxice datorate digitalicelor.

Monitorizați potasiul plasmatic, magneziul și ECG și, dacă este necesar, ajustați tratamentul.

Combinații care necesită precauții speciale

Alopurinol

Tratamentul concomitent cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Combinații care trebuie monitorizate

Diuretice care economisesc potasiul (amiloridă, spironolactonă, triamterenă)

Deși combinațiile justificate sunt utile unor pacienți, hipokaliemia sau hiperkaliemia pot apărea totuși (în special la pacienți cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Monitorizați potasiul seric și ECG și, dacă este necesar, corectați tratamentul.

Metformin

Risc crescut de acidoză lactică indusă de metformin din cauza posibilei insuficiențe renale funcționale asociată cu diureticele, în special cu diureticele de ansă. Nu administrați metformin când creatinina serică depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

Substanțe de contrast iodate

În prezența deshidratării cauzată de diuretice există un risc crescut de insuficiență renală acută, mai ales la administrarea unor doze mari de substanțe de contrast iodate.

Hidratați din nou înainte de administrarea substanțelor de contrast iodate.

Antidepresive imipraminice, neuroleptice

Risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică și efect antihipertensiv (prin efect aditiv).

Calciu (sub formă de săruri)

Există un risc de hipercalcemie rezultat din scăderea eliminării urinare a calciului.

Ciclosporină, tacrolimus

Există un risc de creștere a creatininei serice fără nicio modificare a nivelurilor plasmatice circulante de ciclosporină, chiar în absența depleției apă/sodiu.

Corticosteroizi, tetracosactidă (administrare pe cale sistemică)

Scădere a efectului antihipertensiv (prin retenție de apă și sodiu din cauza corticosteroizilor).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Administrarea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Administrarea de ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date adecvate privind administrarea telmisartanului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Deși nu există date epidemiologice controlate privind riscul cu antagoniștii receptorilor de angiotensină II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în sarcină. Atunci când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Se știe că expunerea la tratament cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce la om fetotoxicitate (scădere a funcției renale, oligohidramnios, osificare întârziată a oaselor craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a început din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ultrasonografică a funcției renale și craniului.

Nou-născuții și sugarii, cu mame care au administrat ARA II în sarcină, trebuie atent monitorizați pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date sau datele sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate de cazuri de sarcină) din administrarea indapamidei la femeile gravide. Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în trimestrul trei de sarcină poate

scădea volumul plasmatic matern precum și fluxul sanguin uteroplacentar, ceea ce poate cauza ischemie feto-placentară și retard al creșterii fetale.

Studiile la animale nu arată efecte dăunătoare directe sau indirecte în ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

Ca măsură de precauție este preferabilă evitarea administrării indapamidei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Tratamentul cu Tolmiduo nu este recomandat în timpul alăptării.

Deoarece datele disponibile privind administrarea telmisartan în timpul alăptării lipsesc, administrarea telmisartan nu este recomandată, iar administrarea de tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine determinate este preferată în această perioadă, mai ales la nou-născuți sau prematuri alăptați.

Nu există informații suficiente cu privire la excreția de indapamidă/metaboliților săi în laptele uman. Poate apărea hipersensibilitate la medicamente derivate de sulfonamidă, și hipokaliemie. Riscul pentru nou-născut/sugari nu poate fi exclus.

Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate în timpul alăptării cu scăderea sau supresia secreției lactate.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale telmisartanului asupra fertilității la masculi și femele.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au arătat niciun efect al indapamidei asupra fertilității la șobolani femele și masculi (vezi pct. 5.3). Nu sunt anticipate efecte asupra fertilității la om.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Telmisartan/indapamidă poate cauza reacții diferite prin scăderea tensiunii arteriale în cazuri individuale, mai ales la începutul tratamentului. La conducerea autovehiculelor și la folosirea utilajelor trebuie să luați în considerare faptul că pot apărea amețeală sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Legate de telmisartan

Reacțiile adverse grave la medicament includ reacția anafilactică și angioedemul, care pot apărea rar ($\geq 1/10\ 000$ până la $< 1/1\ 000$), și insuficiența renală acută.

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

Reacțiile adverse enumerate mai jos au fost acumulate din studii clinice controlate la pacienții tratați pentru hipertensiune arterială și din rapoartele postcomercializare. De asemenea, lista ia în considerare reacțiile adverse grave și reacțiile adverse care au condus la întreruperea tratamentului 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.

Legate de indapamidă

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost clasificate pe rubrici de frecvență, utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$)
- Foarte rare ($< 1/10\ 000$)
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Telmisartan	Indapamidă
Infecții și infestări	Infecție a tractului urinar, include cistita	Mai puțin frecvente	—
	Infecție a tractului respirator superior, include faringita și sinuzita	Mai puțin frecvente	—
	Sepsis, include evoluția letală ¹	Rară	—
Tulburări ale sistemului sanguin și limfatic	Anemie	Mai puțin frecvente	—
	Eozinofilie	Rară	—
	Trombocitopenie	Rară	Foarte rară
	Agranulocitoză	—	Foarte rară
	Anemie aplastică	—	Foarte rară
	Anemie hemolitică	—	Foarte rară
	Leucopenie	—	Foarte rară
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacție anafilactică	Rară	—
	Hipersensibilitate	Rară	—
Tulburări ale metabolismului și ale nutriției	Hiperkaliemia	Mai puțin frecventă	—
	Hipoglicemie (la pacienții diabetici)	Rară	—
	Hipercalcemie	—	Foarte rară
	Hipokaliemie	—	Frecventă
	Hiponatremie (a se vedea secțiunea 4.4)	—	Mai puțin frecventă
	Hipocloroemie		Rare
	Hipomagneziemie		Rare
Tulburări psihiatrice	Insomnie	Mai puțin frecventă	—
	Depresie	Mai puțin frecventă	—
	Anxietate	Rară	—
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Rară	—
	Oboseală	—	Rară
	Durere de cap	—	Rară
	Parestezie	—	Rară
	Sincopă	Mai puțin	Cu frecvență

		frecventă	necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Rare	–
	Miopie	–	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	–	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	–	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom acut cu unghi închis	–	Cu frecvență necunoscută
	Tulburări de vedere	–	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale urechii și labirintului	Vertij	Mai puțin frecventă	Rară
Tulburări cardiace	Bradicardie	Mai puțin frecventă	–
	Tahicardie	Rară	–
	Aritmie	–	Foarte rare
	<i>Torsada vârfulor</i> (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	–	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiunea arterială ²	Mai puțin frecventă	Foarte rară
	Hipotensiune ortostatică	Mai puțin frecventă	–
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Mai puțin frecventă	–
	Tuse	Mai puțin frecventă	–
	Boala pulmonară interstițială ⁴	Foarte rară	–
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală	Mai puțin frecventă	–
	Diaree	Mai puțin frecventă	–
	Dispepsie	Mai puțin frecventă	–
	Flatulență	Mai puțin frecventă	–
	Vărsături	Mai puțin frecventă	Mai puțin frecvente
	Disconfort la nivelul stomacului	Rară	–
	Disgeuzia	Rară	–
	Uscăciune a gurii	Rară	Rare
	Greață	–	Rare
	Constipație	–	Rare
	Pancreatită	–	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Funcție hepatică anormală/afectare hepatică ³	Rare	Foarte rare
	Debut posibil al encefalopatiei hepatice în cazul insuficienței hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4)	–	Cu frecvență necunoscută
	Hepatită	–	Cu frecvență

			necunoscută
Afecțiuni ale pielii și țesutului subcutanat	Erupții cutanate maculopapuloase	–	Frecvente
	Reacții de hipersensibilitate	–	Frecvente
	Prurit	Mai puțin frecventă	–
	Hiperhidroză	Mai puțin frecventă	–
	Erupție cutanate tranzitorie	Mai puțin frecventă	–
	Purpură	–	Mai puțin frecventă
	Eczemă	Rară	–
	Eritem	Rară	–
	Erupție medicamentoasă	Rară	–
	Erupție cutanată toxică	Rară	–
	Angioedem (de asemenea, cu evoluție letală pentru telmisartan)	Rară	Foarte rară
	Urticarie	Rară	Foarte rară
	Necroliză epidermică toxică	–	Foarte rară
	Sindrom Stevens-Johnson	–	Foarte rară
	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	–	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Durere de spate (de exemplu, sciatică)	Mai puțin frecventă	–
	Spasme musculare	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie	Rară	–
	Durere la nivelul extremităților	Rară	–
	Durere la nivelul tendonului (simptome asemănătoare tendinitei)	Rară	–
	Slăbiciune musculară	–	Cu frecvență necunoscută
	Rabdomioliză	–	Cu frecvență necunoscută
	Posibilă agravare a lupusului eritematos diseminat acut preexistent	–	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală, care include insuficiență renală acută	Mai puțin frecvente	–
	Insuficiență renală	–	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	–	Mai puțin frecventă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere toracică	Mai puțin frecventă	–
	Astenie (slăbiciune)	Mai puțin frecventă	–
	Boală asemănătoare gripei	Rară	–
Investigații	Creatinină serică crescută	Mai puțin frecventă	–
	Hemoglobina scăzută în sânge	Rară	–

	Acid uric seric crescut	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Enzime hepatice crescute	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Creatin-fosfokinază serică crescută	Rare	–
	interval QT prelungit (vezi pct. 4.4 și 4.5) pe electrocardiogramă	–	Cu frecvență necunoscută
	Glicemia crescută (vezi pct. 4.4)	–	Cu frecvență necunoscută

1, 2, 3, 4: pentru descrieri suplimentare, a se vedea sub-sectiunea „Descrierea reacțiilor adverse selectate”

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza potasiului seric a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamidă 1,5 mg: Potasiul seric < 3,4 mmol/l a fost observat la 10% dintre pacienți și < 3,2 mmol/l a fost observat la 4% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a potasiului seric a fost de 0,23 mmol/l.
- Indapamidă 2,5 mg: Potasiul seric < 3,4 mmol/l a fost observat la 25% dintre pacienți și < 3,2 mmol/l a fost observat la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a potasiului seric a fost de 0,41 mmol/l.

Sepsis

În studiul PROFESS, a fost observată o incidență crescută a sepsisului la administrarea telmisartan comparativ cu placebo. Evenimentul poate fi o dovadă incidentală sau corelată cu un mecanism necunoscut la momentul prezent (vezi și pct. 5.1).

Hipotensiune arterială

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

Funcție hepatică anormală/tulburare hepatică

Majoritatea cazurilor de afectare a funcției hepatice / funcție hepatică anormală rezultate din experiența de după punerea pe piață cu telmisartan au apărut la pacienții japonezi. Pacienții japonezi tratați cu telmisartan sunt mai susceptibili la apariția acestor reacții adverse.

Boală pulmonară interstițială

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Există informații limitate disponibile cu privire la supradozajul la om.

Simptome

Legate de telmisartan

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

Legate de indapamidă

Indapamida este lipsită de toxicitate până la o doză de 40 mg, respectiv o valoare mai mare de 27 de ori decât doza terapeutică. Semnele intoxicației acute se prezintă mai ales ca tulburări hidroelectrolitice (hiponatremie, hipokaliemie). Clinic pacientul prezintă greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe, vertij, somnolență, stare de confuzie, poliurie, sau oligurie evoluând la anurie (prin hipovolemie).

Tratament

Legat de telmisartan

Telmisartanul nu se elimină prin hemodializă. Pacientul trebuie monitorizat îndeaproape, iar tratamentul este simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de intervalul de timp care a trecut de la ingestie și severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ provocarea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Cărbunele activat poate fi util în tratamentul supradozajului. Ionograma serică și creatinina trebuie monitorizate frecvent. Dacă apare hipotensiune, așezați pacientul în decubit dorsal și refaceți rapid volumul hidroelectrolitic.

Legat de indapamidă

Măsurile inițiale de tratament includ eliminarea rapidă a substanței(lor) ingerate, prin lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune activ, urmată de reechilibrare hidroelectrolitică într-o unitate spitalicească.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, blocante ale receptorilor angiotensinei II (ARB) și diuretice, cod ATC: C09DA07.

Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist activ pe cale orală și specific al receptorului angiotensinei II (tip AT1). Telmisartanul deplasează angiotensina II cu afinitate foarte mare din situsul său de legare la subtipul de receptor AT1, care este responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu prezintă nicio activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT1. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT1. Legătura este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv AT2 și alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei lor suprastimulări de către angiotensina II, ale cărei niveluri sunt crescute de telmisartan. Nivelurile plasmatice de aldosteron sunt scăzute de 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 și bradikinină. Prin urmare, nu este de așteptat ca acesta să potențeze efectele adverse mediate de bradikinină.

La om, o doză de 80 mg de telmisartan inhibă aproape complet creșterea tensiunii arteriale evocată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 de ore și este încă măsurabil până la 48 de ore.

Indapamida este un derivat sulfonamidic cu un inel indol, înrudit farmacologic cu diureticele tiazidice, care acționează prin inhibarea reabsorbției de sodiu în segmentul de diluție corticală. Acesta crește excreția urinară de sodiu și cloruri și, într-o măsură mai mică, excreția de potasiu și magneziu, crescând astfel debitul urinar și având o acțiune antihipertensivă.

Legat de telmisartan și indapamidă

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța telmisartanului și indapamidei utilizate în asociere au fost evaluate la pacienții cu hipertensiune arterială esențială. Rezultatele au demonstrat că administrarea concomitentă de telmisartan și indapamidă este semnificativ mai eficientă, în ceea ce privește reducerea tensiunii arteriale, decât monoterapia cu telmisartan sau indapamidă. În general, rezultatele studiilor clinice au demonstrat că tratamentul combinat cu telmisartan și indapamidă nu a crescut riscul de evenimente adverse comparativ cu monoterapia sau cu alte clase de agenți antihipertensivi.

Legat de telmisartan

Eficacitate și siguranță clinică

După prima doză de telmisartan, activitatea antihipertensivă devine evidentă treptat în decurs de 3 ore. Reducerea maximă a tensiunii arteriale este în general atinsă la 4 până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului și este menținută în timpul tratamentului pe termen lung.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 de ore după administrarea dozei și include ultimele 4 ore înainte de administrarea următoarei doze, după cum arată măsurătorile ambulatorii ale tensiunii arteriale. Acest lucru este confirmat de raporturile de la nivelul minim la cel maxim, constant peste 80%, observate după doze de 40 și 80 mg de telmisartan în studii clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă către o relație între doză și timpul de recuperare a tensiunii arteriale sistolice (TAS) de referință. În această privință, datele privind tensiunea arterială diastolică (DBP) sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune telmisartan reduce atât tensiunea arterială sistolică, cât și cea diastolică, fără a afecta pulsul. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la activitatea sa hipotensivă trebuie încă să fie definită. Eficacitatea antihipertensivă a telmisartanului este comparabilă cu cea a agenților reprezentativi din alte clase de medicamente antihipertensive (demonstrată în studiile clinice care au comparat telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

La întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan, tensiunea arterială revine treptat la valorile de dinaintea tratamentului pe o perioadă de câteva zile, fără evidențierea hipertensiunii de rebound.

Incidența tusei uscate a fost semnificativ mai scăzută la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei cărora li s-au administrat inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în studiile clinice care au comparat direct cele două tratamente antihipertensive.

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

Două studii mari, randomizate și controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinării unui inhibitor ECA cu un blocant al receptorilor angiotensinei II. ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor terminale. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au arătat niciun efect benefic semnificativ asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare și asupra mortalității, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipertensiune arterială comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile lor farmacodinamice

similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți ACE-inhibitori și blocante ale receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, ACE-inhibitorii și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu menit să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un IECA-inhibitor sau un blocant al receptorilor angiotensinei II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică, boală cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat înainte de termen din cauza unui risc crescut de rezultate adverse. Decesul cardiovascular și accidentul vascular cerebral au fost ambele mai frecvente numeric în grupul aliskiren decât în grupul placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost mai frecvent raportate în grupul aliskiren decât în grupul placebo.

Legat de indapamidă

În studiile clinice de fază II și III în care s-a utilizat monoterapia, efectul antihipertensiv a fost de 24 ore. Acesta a fost prezent la doze la care efectul diuretic a fost de intensitate ușoară.

Activitatea antihipertensivă a indapamidei este legată de îmbunătățirea complianței arteriale și reducerea rezistenței periferice arteriolare și totale.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

După o anumită doză, tiazidele și diureticele înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, în timp ce efectele adverse continuă să crească. Doza nu trebuie crescută dacă tratamentul este inefficient.

Studiile cu tratamente de scurtă, medie și lungă durată la pacienții hipertensivi au arătat că indapamida:

- nu interferează cu metabolismul lipidelor: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride
- nu interferează cu metabolismul carbohidraților, chiar în cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, deși cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie pentru telmisartan este de aproximativ 50%. Când telmisartanul este administrat cu alimente, reducerea ariei sub curba concentrației plasmatice în timp ($AUC_{0-\infty}$) a telmisartanului variază de la aproximativ 6% (doza de 40 mg) la aproximativ 19% (doza de 160 mg). La 3 ore după administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare dacă telmisartanul este administrat în post sau cu alimente.

Fracțiunea de indapamidă eliberată este absorbită rapid și total prin tractul digestiv gastrointestinal. Mâncatul crește ușor rapiditatea absorbției, dar nu are nicio influență asupra cantității de medicament absorbite.

Nivelul seric maxim după o doză unică apare la aproximativ 12 ore după ingestie, administrarea repetată reduce variația nivelului seric între 2 doze. Există variabilitate intraindividuală.

Linearitate/non-linearitate

Reducerea mică a ASC nu este de așteptat să determine o reducere a eficacității terapeutice a telmisartanului. Nu există o relație liniară între doze și nivelurile plasmatice ale telmisartanului. C_{max} și, într-o mai mică măsură, AUC cresc disproporționat la doze de telmisartan mai mari de 40 mg.

Distribuție

Telmisartanul este legat în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5%), în principal albumină și alfa-1 glicoproteină acidă. Volumul aparent de distribuție (V_{dss}) mediu în stare de echilibru este de aproximativ 500 l.

Legătura indapamidei la proteinele plasmatice este de 79%. Timpul de înjumătățire prin eliminare plasmatică este de 14 până la 24 de ore (medie 18 ore). Starea de echilibru este atinsă după 7 zile. Administrarea repetată nu conduce la acumularea de indapamidă.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare la glucuronida compusului parental. Nu a fost demonstrată activitate farmacologică pentru conjugat.

Eliminarea indapamidei este în principal urinară (70% din doză) și fecală (22%) sub formă de metaboliți inactivi.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat de o farmacocinetică cu descreștere biexponențială, cu un timp de înjumătățire de eliminare terminală > 20 de ore. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și, într-o măsură mai mică, aria de sub curba concentrației plasmatice în timp (AUC), cresc disproporționat cu doza. Nu există dovezi de acumulare relevantă clinic a telmisartanului administrat la doza recomandată. Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără influență relevantă asupra eficacității.

După administrarea orală (și intravenoasă) telmisartanul este excretat aproape exclusiv prin fecale, în principal ca compus nemodificat. Excreția urinară cumulată este <1% din doză. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este ridicat (aproximativ 1 000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1 500 ml/min).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Farmacocinetica a două doze de telmisartan a fost evaluată ca obiectiv secundar la pacienții hipertensivi (n = 57) cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani după administrarea de telmisartan 1 mg/kg sau 2 mg/kg pe o perioadă de tratament de patru săptămâni. Obiectivele farmacocinetice au inclus determinarea stării de echilibru a telmisartanului la copii și adolescenți și investigarea diferențelor legate de vârstă. Deși studiul a fost prea mic pentru o evaluare semnificativă a farmacocineticii copiilor sub 12 ani, rezultatele sunt în general în concordanță cu cele obținute la adulți și confirmă neliniaritatea telmisartanului, în special pentru C_{max} .

Sex

Au fost observate diferențe în concentrațiile plasmatice ale telmisartanului, C_{max} și AUC fiind de aproximativ 3 și, respectiv, de 2 ori mai mari la femei comparativ cu bărbații.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartan nu diferă între pacienți vârstnici și pacienții mai tineri cu vârsta sub 65 de ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și severă, a fost observată dublarea concentrațiilor plasmatice. Cu toate acestea, s-au observat concentrații plasmatice mai scăzute la pacienții cu insuficiență renală supuși dializei. Telmisartanul este puternic legat de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire de eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală.

Parametrii farmacocinetici ai indapamidei sunt neschimbați la pacienții cu insuficiență a funcției renale.

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice de siguranță, dozele de telmisartan care produc o expunere comparabilă cu cea din intervalul terapeutic clinic au determinat reducerea parametrilor celulelor roșii (eritrocite, hemoglobină,

hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșterea azotului ureei din sânge și a creatininei), precum și creșterea potasiului seric la animalele normotensive. La câini, au fost observate dilatarea și atrofia tubulară renală. Au fost observate leziuni ale mucoasei gastrice (eroziune, ulcer sau inflamație) și la șobolani și câini. Aceste efecte nedorite mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice atât cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cât și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin suplimentarea orală cu soluție salină.

La ambele specii, au fost observate creșterea activității reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, de asemenea un efect de clasă al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și al altor antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, nu par să aibă semnificație clinică.

Nu s-au observat dovezi clare ale unui efect teratogen, cu toate acestea, la doze toxice de telmisartan, s-a observat un efect asupra dezvoltării postnatale a puilor, cum ar fi scăderea greutatei corporale și întârzierea deschiderii ochilor.

Nu au existat dovezi de mutagenitate și activitate clastogenă relevantă în studiile *in vitro* și nici dovezi de carcinogenitate la șobolani și șoareci.

Indapamida a fost testată negativ în ceea ce privește proprietățile mutagene și cancerigene.

Cele mai mari doze de indapamidă administrate pe cale orală la diferite specii animale (de 40 până la 8000 de ori doza terapeutică) au arătat o exacerbare a proprietăților diuretice ale medicamentului. Principalele simptome de intoxicație în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, și anume bradipnee și vasodilatație periferică.

Studiile de toxicitate a indapamidei asupra reproducerii nu au evidențiat toxicitate asupra embrionului și teratogenitate. Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolanii masculi, nici la șobolanii femele.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Meglumină
Hidroxid de sodiu
Povidonă K30
Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Stearilfumarat de sodiu
Stearat de magneziu
Hipromeloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Carbomeri

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere (OPA-Al-PVC/Al) cu 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate cu eliberare modificată.

Cutie cu blistere (OPA/Al/PVC/Al) tip calendar: 14, 28, 56, 84 și 98 comprimate cu eliberare modificată.

Nu toate mărimile de ambalaj pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16028/2025/01-10

16029/2025/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.