

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Telassmo 40 mg/5 mg comprimate
Telassmo 40 mg/10 mg comprimate
Telassmo 80 mg/5 mg comprimate
Telassmo 80 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Telassmo 40 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Telassmo 40 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Telassmo 80 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Telassmo 80 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Excipienți cu efect cunoscut:

Telassmo 40 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză 57 mg (sub formă de lactoză monohidrat) și sorbitol (E 420) 146,54 mg.

Telassmo 40 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză 57 mg (sub formă de lactoză monohidrat) și sorbitol (E 420) 146,54 mg.

Telassmo 80 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză 114 mg (sub formă de lactoză monohidrat) și sorbitol (E 420) 293,08 mg.

Telassmo 80 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține lactoză 114 mg (sub formă de lactoză monohidrat) și sorbitol (E 420) 293,08 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

40 mg/5 mg: comprimate cu două straturi ovale, ușor biconvexe. O față a comprimatului este de culoare galben-brun, marmorată. Cealaltă față a comprimatului este de culoare albă sau aproape albă și este marcată cu K3. Dimensiuni: 16 mm x 8,5 mm.

40 mg/10 mg: comprimate cu două straturi ovale, ușor biconvexe. O față a comprimatului este de culoare galben-brun, marmorată. Cealaltă față a comprimatului este de culoare albă sau aproape albă și este marcată cu K2. Dimensiuni: 16 mm x 8,5 mm.

80 mg/5 mg: comprimate cu două straturi ovale, ușor biconvexe. O față a comprimatului este de culoare galben-brun, marmorată. Cealaltă față a comprimatului este de culoare albă sau aproape albă. Dimensiuni: 18 mm x 9 mm.

80 mg/10 mg: comprimate cu două straturi ovale, ușor biconvexe. O față a comprimatului este de culoare galben-brun, marmorată. Cealaltă față a comprimatului este de culoare albă sau aproape albă și este marcată cu K1. Dimensiuni: 18 mm x 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Telassmo este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții a căror tensiune arterială este controlată adecvat cu telmisartan și amlodipină, administrate concomitent sub formă de monoterapie, cu aceleași doze ca în combinație.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Telassmo este de un comprimat pe zi.

Combinația în doză fixă nu este recomandată ca tratament inițial.

Atunci când este adecvat din punct de vedere clinic poate fi luată în considerare schimbarea directă a monoterapiei cu combinația în doză fixă. Doza de Telassmo trebuie să fie aceeași cu dozele componentelor individuale administrate la momentul schimbării.

Doza zilnică maximă recomandată de amlodipină este de 10 mg, iar doza zilnică maximă recomandată de telmisartan este de 80 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici, însă creșterea dozei trebuie efectuată cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozelor.

La pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă experiența disponibilă este limitată. Se recomandă prudență la administrarea telmisartan/amlodipină, deoarece amlodipina și telmisartanul nu sunt dializabile (vezi și pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Telassmo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Telmisartan/amlodipină trebuie administrat cu prudență pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, deoarece nu au fost stabilite recomandări de dozaj. Pentru telmisartan, doza nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării de telmisartan/amlodipină la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu sunt stabilite. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea la această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Telassmo poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea Telassmo cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Afecțiuni biliare obstructive
- Insuficiență hepatică severă.
- Hipotensiune arterială severă
- Șoc (incluzând șoc cardiogen).
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad mare).
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut.
- Administrarea concomitentă a telmisartan/amlodipină cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcină

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

Insuficiență hepatică

Telassmo nu trebuie administrat la pacienții cu stază biliară, afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3), deoarece telmisartanul este eliminat în principal prin bilă. Este de așteptat ca, la acești pacienți, clearance-ul hepatic al telmisartanului să fie redus. Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu disfuncție hepatică; la acești pacienți nu au fost stabilite recomandări de doze. De aceea, Telassmo trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală la pacienții cu stenoză

bilaterală a arterelor renale sau cu stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional, tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).

Insuficiență renală și transplant renal

Este recomandată monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatice ale potasiului și creatininei plasmatice atunci când se administrează telmisartan/amlodipină la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea telmisartan/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent.

Telmisartanul și amlodipina nu sunt dializabile.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau depleție de sodiu ca urmare a unui tratament diuretic intensiv, restricției de sare din dietă, diareei sau vărsăturilor poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special după administrarea primei doze. Asemenea situații trebuie corectate înainte de administrarea de telmisartanului/amlodipinei. Hipovolemia și/sau depleția de sodiu trebuie corectate înainte de administrarea telmisartanului/amlodipinei.

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1). Dacă tratamentul de blocare dublă este considerat absolut necesar, acesta trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte situații care implică stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții la care tonusul vascular și funcția renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu, pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu boală renală preexistentă, incluzând stenoza de arteră renală), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, Rareori, insuficiență renală acută (vezi pct.4.8).

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă administrarea de telmisartan.

Stenoză de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

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

Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu pe termen lung controlat placebo, în cadrul căruia a fost administrată amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (NYHA clasă III și IV), incidența raportărilor de edeme pulmonare a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu pacienții tratați cu placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul unor evenimente viitoare cardiovasculare și al mortalității.

Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

La această grupă de pacienți, în cursul tratamentului cu telmisartan poate să apară hipoglicemie. De aceea la acești pacienți trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a concentrației de

glucoză din sânge; atunci când este cazul poate fi necesară o ajustare a dozelor de insulină sau medicamente antidiabetice.

Hiperkaliemie

Utilizarea medicamentelor care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate cauza hiperkaliemie.

Hiperkaliemia poate fi letală la pacienții vârstnici, la cei cu insuficiență renală, la pacienții cu diabet zaharat, la pacienții cărora li se administrează concomitent un alt medicament care poate crește concentrația plasmatică a potasiului și/sau la pacienții cu evenimente intercurrente.

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

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

- Diabetul zaharat, insuficiența renală, vârsta (>70 de ani).
- Asocierile cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente cu potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substituenții de sare care conțin potasiu, diureticele care economisesc potasiul, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare ne-steroidiene, (AINS, incluzând inhibitori selectivi ai COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină, tacrolimus) și trimetoprim.
- Evenimentele intercurrente, mai ales deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică, agravarea disfuncției renale, agravarea bruscă a statusului renal (de exemplu boli infecțioase), liză celulară (de exemplu ischemie acută la nivelul membrelor, rabdomioliză, traumă extinsă).

La pacienții cu risc trebuie monitorizată strict concentrația plasmatică a potasiului (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Așa cum s-a observat în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, telmisartanul și ceilalți antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, sunt aparent mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la persoanele de culoare decât cei din alte rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a valorilor scăzute de renină în populația hipertensivă de culoare.

Altele

Ca și în cazul utilizării oricărui alt medicament antihipertensiv, reducerea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli cardiovasculare ischemice poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Eficacitatea și siguranța utilizării amlodipinei în crizele hipertensive nu au fost stabilite.

La vârstnici creșterea dozelor trebuie să se efectueze cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Lactoză

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

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și consumul alimentar de sorbitol (sau fructoză). Conținutul de sorbitol din medicamentele pentru uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Fiecare comprimat de Telasmo 80 mg/5 mg și Telasmo 80 mg/10 mg conține sorbitol 293,08, echivalent cu 5 mg/kg greutate corporală și pe zi, corespunzător unei greutăți corporale de 58,6 kg. Pacienții cu greutate corporală de 58,6 kg sau mai puțin, cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu

trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni legate de telmisartan

Digoxină

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

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

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

Nu se recomandă administrarea concomitentă

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu

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

Litiu

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

Administrarea concomitentă necesită precauție

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

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

asociat și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a dus la creșterea de până la 2,5 ori a ASC_{0-24} și a C_{max} a ramiprilului și a ramiprilatului. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)

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

Se va lua în considerare la administrarea concomitentă.

Alte medicamente antihipertensive

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

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

Corticosteroidi (administrare sistemică)

Reducerea efectului antihipertensiv.

Interacțiuni legate de amlodipină

Efectele altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei și inhibitorilor puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice azolice, macrolide, ca eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche ale amlodipinei, crescând riscul de hipotensiune arterială. Expresia clinică a modificărilor PK pot fi mai importante la vârstnici. Prin urmare, poate fi necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Claritromicină

Claritromicina este un inhibitor al izoenzimei CYP3A4. La pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină există un risc crescut de hipotensiune arterială. La administrarea concomitentă de amlodipină și claritromicină se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Inductori ai izoenzimei CYP3A4

La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. De aceea, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie avută în vedere ajustarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în special în cazul unor inductori CYP3A4 puternici (de exemplu, rifampicină, sunătoare - *Hypericum perforatum*). Administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea acesteia poate crește la unii pacienți, determinând accentuarea efectului antihipertensiv.

Dantrolen perfuzabil

La animale s-a observat fibrilație ventriculară și colaps cardiovascular cu sfârșit letal, în asociere cu hiperkaliemie după administrarea verapamil și dantrolen i.v. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.

Efectele amlodipinei asupra altor medicamente

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiile plasmatică de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin cunoscut. Pentru a evita apariția toxicității la un pacient tratat cu tacrolimus, administrarea concomitentă de amlodipină necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatică de tacrolimus și ajustarea dozei acestuia atunci când este cazul.

Inhibitori ai mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale enzimei CYP3A. Amlodipina este un inhibitor CYP3A slab. La administrarea concomitentă cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește concentrația plasmatică a inhibitorilor mTOR.

Ciclosporină

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la administrarea de ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de populație, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate variații ale concentrației plasmatică a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de amlodipină 10 mg și simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a concentrației plasmatică de simvastatină, comparativ cu monoterapia cu simvastatină. La pacienții în tratament cu amlodipină, trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg pe zi.

În studiile clinice de interacțiune medicamentoasă, amlodipina nu a avut efect asupra farmacocineticii atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea Telassmo nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Telassmo este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, din cauza componentei telmisartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Telmisartan

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

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru al sarcinii nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide

trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit, în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

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

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete.

Nou-născuții ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuți sub atență observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină

Siguranța administrării amlodipinei în timpul sarcinii la om nu a fost determinată.

Studiile la animale, la administrarea de doze mari, au evidențiat toxicitate asupra sistemului reproducător (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu este recomandată utilizarea Telassmo și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

Amlodipina se excretă în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval interquartilic de 3 - 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Nu există date privind utilizarea telmisartanului în timpul alăptării.

Fertilitatea

Telmisartan

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

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu, au fost observate modificări biochimice reversibile ale capului spermatozoizilor.

Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește potențialul efect al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost descoperite reacții adverse la masculi (vezi pct. 5.3).

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

Telassmo are un efect minor sau moderat asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atunci când pacientul trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau somnolenței în timpul tratamentului cu un medicament antihipertensiv cum este Telassmo. Dacă pacienții în tratament cu amlodipină prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea lor de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă precauție, mai ales la inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Telmisartan

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

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

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

Amlodipină

Cele mai frecvente reacții adverse în timpul tratamentului cu amlodipină sunt somnolența, amețelile, cefaleea, palpitațiile, eritemul facial tranzitoriu, durerea abdominală, greața, edeme ale gleznei, edeme și fatigabilitate.

Sumarul tabular al reacțiilor adverse

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor de apariție utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

| MedDRA Aparate, sisteme și organe | Reacții adverse | Frecvență | |
|--|--|-------------|---------------------|
| | | Amlodipină | Telmisartan |
| Infecții și infestări | Infecție a tractului urinar inclusiv cistită, infecție a tractului respirator superior, inclusiv faringită și sinuzită | - | Mai puțin frecvente |
| | Sepsis, inclusiv cu final letal ¹ | - | Rare |
| Tulburări hematologice și limfatice | Anemie | - | Mai puțin frecvente |
| | Eozinofilie, trombocitopenie | - | Rare |
| | Leucocitopenie, trombocitopenie | Foarte rare | - |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Reacții anafilactice, hipersensibilitate | - | Rare |
| | Reacții alergice | Foarte rare | - |
| Tulburări metabolice și de | Hiperpotasemie | - | Mai puțin frecvente |

| | | | |
|---|---|--------------------------|----------------------------------|
| nutriție | Hipoglicemie (la pacienții diabetici) | | Rare |
| | Hiperglicemie | Foarte rare | - |
| Tulburări psihice | Depresie, insomnie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate) | Mai puțin frecvente | |
| | Anxietate | - | Rare |
| | Confuzie | Rare | - |
| Tulburări ale sistemului nervos | Somnolență | Frecvente | Rare |
| | Amețeli, cefalee (în special la inițierea tratamentului), | Frecvente | - |
| | Tremor, disgeuzie, hipoestezie, parestezie | Mai puțin frecvente | - |
| | Sincopă | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Hipertonie, neuropatie periferică | Foarte rare | - |
| | Tulburări extrapiramidale | Cu frecvență necunoscută | |
| Tulburări oculare | Tulburări vizuale (inclusiv diplopie) | Frecvente | Rare |
| Tulburări acustice și vestibulare | Tinitus | Mai puțin frecvente | - |
| | Vertij | - | Mai puțin frecvente |
| Tulburări cardiace | Palpitații | Frecvente | - |
| | Bradycardie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Tahicardie | - | Rare |
| | Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) | Mai puțin frecvente | - |
| | Infarct miocardic | Foarte rare | - |
| Tulburări vasculare | Eritem facial tranzitoriu | Frecvente | |
| | Hipotensiune arterială | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente ² |
| | Hipotensiune arterială ortostatică | - | Mai puțin frecvente |
| | Vasculită | Foarte rare | - |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Dispnee | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Rinită | Mai puțin frecvente | - |
| | Tuse | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Boală pulmonară interstițială | | Foarte rare ⁴ |
| Tulburări gastro-intestinale | Modificare a tranzitului intestinal (inclusiv diaree) | Frecvente | - |

| | | | |
|---|--|--------------------------|---------------------|
| | și constipație), greață | | |
| | Durere abdominală, dispepsie | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Diaree, flatulență | - | Mai puțin frecvente |
| | Vărsături | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Xerostomie | Mai puțin frecvente | Rare |
| | Tulburări gastrice, disgeuzie | - | Rare |
| Tulburări hepatobiliare | Hepatită | Foarte rare | |
| | Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice | - | Rare ³ |
| | Icter | Foarte rare | - |
| | Creștere a concentrațiilor plasmaticice a enzimelor hepatice | Foarte rare* | |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Urticarie | Mai puțin frecvente | Rare |
| | Alopecie, purpură, decolorare cutanată, exantem | Mai puțin frecvente | - |
| | Prurit, erupție cutanată tranzitorie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Hiperhidroză | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate | Foarte rare | - |
| | eczemă, eritem, urticarie, erupții iatrogene, erupții cutanate toxice | - | Rare |
| | Angioedem | Foarte rare | Rare |
| | Necroliză epidermică toxică | Cu frecvență necunoscută | |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Edeme ale gleznei, crampe musculare | Frecvente | - |
| | Mialgie | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Durere dorsală | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Artralgie | Mai puțin frecvente | Rare |
| | Spasme musculare | - | Mai puțin frecvente |
| | Durere la nivelul membrelor, dureri la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei) | - | Rare |
| Tulburări renale și ale | Insuficiență renală, | - | Mai puțin frecvente |

| | | | |
|---|---|---------------------|---------------------|
| căilor urinare | inclusiv insuficiență renală acută | | |
| | Disurie, nicturie, poliurie | Mai puțin frecvente | - |
| Tulburări ale aparatului genital și sânelui | Impotență, ginecomastie | Mai puțin frecvente | - |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Edeme | Foarte frecvente | - |
| | Fatigabilitate | Frecvente | - |
| | Astenie | Frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Durere toracică | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
| | Stare de rău, durere | Mai puțin frecvente | - |
| | Afecțiuni asemănătoare gripei | - | Rare |
| Investigații diagnostice | Creștere sau scădere a greutateii corporale | Mai puțin frecvente | - |
| | Creștere a bilirubinemiei | - | Mai puțin frecvente |
| | Scădere a valorilor hemoglobinei, creștere a valorilor plasmaticice ale acidului uric, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice, creștere a concentrației plasmaticice a creatin-fosfokinazei | - | Rare |

^{1, 2, 3, 4}; pentru descrierea pe larg, a se vedea sub-punctul “*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”
*de obicei asociată cu coleastă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sepsis

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

Hipotensiune arterială

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

Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice

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

Boală pulmonară interstițială

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Informațiile sunt limitate în cazul supradozajului la om.

Simptome

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

Datele arată că supradozajul masiv poate determina dilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială marcată, până la/inclusiv șoc cu evoluție letală.

Tratament

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

Pentru restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale poate fi utilizat un vasoconstrictor, cu condiția să nu existe o contraindicație pentru utilizare. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică în contracararea efectelor blocării canalelor de calciu. Deoarece amlodipina este legată într-o proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie eficace. De asemenea, nici telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupă farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și blocante ale canalelor de calciu; codul ATC: C09DB04.

Telmisartan

Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist activ și specific al receptorilor angiotensinei II (de tip AT1), eficace după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, cu afinitate foarte mare, de pe locul său de legare la nivelul subtipului de receptor AT1, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT1. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT1. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT2 sau alți receptori AT mai puțin

caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei lor suprastimulări de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

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

Eficacitate clinică și siguranță în utilizare

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Activitatea antihipertensivă devine treptat evidentă în decurs de 3 ore după administrarea primei doze de telmisartan. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată.

Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin raportul concentrației înaintea dozei următoare/concentrație maximă, care se menține în mod consistent peste 80 %, valoare observată după administrarea dozelor de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă a unei relații dependente de doză, referitor la timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice (TAS). În această privință, datele privind tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt inconsistente.

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

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

Incidența manifestărilor de tuse seacă a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenția cardiovasculară

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

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

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea obiectivului primar compozit constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența rezultatelor primare a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan versus ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13). Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienții tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

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

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criteriile de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența rezultatelor primare compozite (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) [15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a utilizat placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește rezultatele secundare compozite prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

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

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

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

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau

cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

Amlodipină

Amlodipina este un antagonist al calciului și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului neted cardiac și vascular. Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular.

Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar se datorează următoarelor două acțiuni:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcină) a activității cardiace. Această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului și necesitățile de oxigen.
2. Mecanismul de acțiune a amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivel miocardic la pacienții cu angină Prinzmetal sau angină vasospastică.

La pacienți cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică reduce semnificativ tensiunea arterială (atât în clinostatism cât și în ortostatism) pe o perioadă de 24 de ore. Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute.

La pacienți cu angină pectorală, o doză zilnică unică de amlodipină crește timpul total de efort, timpul până la instalarea anginei și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența atacurilor de angină, cât și consumul de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificări al profilului lipidelor plasmatic și este indicată pentru utilizarea la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Utilizare la pacienții cu boală coronariană (BC)

Eficacitatea amlodipinei în prevenția evenimentelor clinice la pacienții cu boală coronariană a fost evaluată într-un studiu clinic independent, multi-centric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat la 1997 pacienți »Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis« (CAMELOT). 663 dintre pacienți au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 dintre pacienți au fost tratați cu enalapril 10-20 mg iar 655 dintre pacienți au fost tratați cu placebo, în plus față de tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și aspirină, timp de 2 ani. Rezultatele principale privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul 1. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu mai puține spitalizări pentru angină pectorală și proceduri de revascularizare la pacienții cu BC.

Tabel 1. Incidența rezultatelor clinice semnificative din studiul CAMELOT

| Rezultate | Proportia evenimentelor cardiovasculare, Nr. (%) | | | Amlopidina vs. Placebo | |
|--|--|---------------|------------|--------------------------|--------------|
| | Amlopidină | Placebo | Enalapril | Risc relativ (95% ÎI) | Valoare P |
| <u>Obiectiv primar</u> | | | | | |
| Evenimente adverse cardiovasculare | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54- 0,88) | 0,003 |
| <u>Obiective individuale</u> | | | | | |
| Revascularizare coronariană | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54- 0,98) | 0,03 |
| Spitalizare pentru angină pectorală | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41- 0,82) | 0,002 |
| IM nonfatal | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37- 1,46) | 0,37 |
| AVC sau AIT | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19- 1,32) | 0,15 |
| Deces de cauză cardiovasculară | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48- 12,7) | 0,27 |
| Spitalizare pentru ICC | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14- 2,47) | 0,46 |
| Stop cardiac resuscitat | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Debut nou de boală vasculară periferică | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Abrevieri: ICC, insuficiență cardiacă congestivă; ÎI, interval de încredere; IM, infarct miocardic; AVC, accident vascular cerebral; AIT, atac ischemic tranzitoriu.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate, bazate pe exercițiul fizic, care au inclus pacienți diagnosticați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au evidențiat faptul că amlodipina nu a dus la deteriorarea stării clinice, așa cum a fost evaluat prin testul de toleranță la efortul fizic, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu placebo controlat (PRAISE), derulat cu scopul de a evalua pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA, cărora li s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a evidențiat faptul că administrarea de amlodipină nu a dus la o creștere a riscului de mortalitate sau în ceea ce privește criteriul care asociază mortalitatea și morbiditatea legate de insuficiența cardiacă.

Într-un studiu de urmărire pe termen lung, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitalice și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare.

Studiul ALLHAT (Treatment to prevent heart attack trial)

Studiul ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), randomizat, dublu orb, a evaluat morbiditatea și mortalitatea, comparând tratamente medicamentoase mai noi: amlodipină 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg pe zi (inhibitor ECA) ca medicamente de primă linie, în comparație cu diureticul tiazidic clortalidonă 12,5-25 mg pe zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.”

Un număr de 33.357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 ani sau mai mult au fost repartizați randomizat și urmăriți o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc coronarian, incluzând: infarct miocardic anterior sau accident vascular cerebral (>6 luni înainte de participarea la studiu) sau diagnostic documentat al altor boli cardiovasculare aterosclerotice (total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL colesterol <35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiografie sau ecocardiografie (20,9%), fumător activ de țigări (21,9%).

Obiectivul primar compozit a cuprins boala coronariană fatală sau infarctul miocardic non-fatal. Nu a existat nicio diferență semnificativă între obiectivele primare ale tratamentului cu amlodipină și celui cu clortalidonă: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Dintre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui obiectiv compozit cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților tratați cu amlodipină, comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% ÎÎ [1,25-1,52] $p<0,001$). Totuși, nu a existat o diferență semnificativă în mortalitatea generală între tratamentul cu amlodipină și cel cu clortalidonă (RR 0,96 95% ÎÎ [0,89-1,02] $p=0,20$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Telmisartan

Absorbție

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

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

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

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

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

(aproximativ 1500 ml/ min).

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Amlodipină

Absorbție, distribuție, legare de proteinele plasmatice

După administrarea orală a unor doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită, cu valori maxime ale concentrației plasmatice la 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată la 64 până la 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg greutate corporală. Studiile *in vitro* au arătat că amlodipina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de până la 97,5%.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de ingestia de alimente.

Metabolizare/Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore, corespunzător administrării zilnice unice. La nivel hepatic, amlodipina este metabolizată extensiv în metaboliți inactivi și este eliminată pe cale renală sub formă nemodificată (10%) și sub formă de metaboliți (60%).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele clinice privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă o scădere a clearance-ului amlodipinei, ceea ce determină prelungirea timpului de înjumătățire și creșterea ASC cu aproximativ 40-60%.

Vârstnici

Timpul de atingere a concentrațiilor plasmatice maxime al amlodipinei este similar la pacienții vârstnici și pacienții mai tineri.

La pacienții vârstnici clearance-ul amlodipinei tinde să fie mai scăzut decât la pacienții mai tineri, ceea ce determină creșterea ariei de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC) și a timpului de înjumătățire prin eliminare. În studiul efectuat, creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă respectivă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Telmisartan

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

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

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

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

Amlodipină

Datele preclinice nu au evidențiat un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, după administrarea de doze mari au fost observate naștere întârziată, travaliu dificil și supraviețuire fetală și neonatală scăzută. După administrarea de doze de până la 10 mg amlodipină/kg și zi (aproximativ de 10 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om de 10 mg pe zi, calculată pe baza raportului mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii cărora li s-a administrat pe cale orală maleat de amlodipină (la masculi cu 64 de zile și la femele cu 14 zile înainte de împerechere).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu
Povidonă K 30
Meglumină
Lactoză monohidrat
Sorbitol (E 420)
Oxid galben de fer (E 172)
Stearat de magneziu (E 470b)
Stearil fumarat de sodiu
Manitol (E 421)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Acid stearic

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al, cu 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 și 98 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

14416/2022/01-02-03-04-05-06-07-08

14417/2022/01-02-03-04-05-06-07-08

14418/2022/01-02-03-04-05-06-07-08

14419/2022/01-02-03-04-05-06-07-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022