

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TEZEO 40 mg comprimate

TEZEO 80 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TEZEO 40 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol 162,20 mg (E 420).

TEZEO 80 mg comprimate

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol 324,40 mg (E 420).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

TEZEO 40 mg comprimate: Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare aproape albă până la gălbuie, prevăzute cu linie mediană pe ambele fețe, cu lungimea de aproximativ 12 mm, lățimea de aproximativ 6 mm și grosimea de 3,2 - 3,8 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

TEZEO 80 mg comprimate: Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare aproape albă până la gălbuie, marcate cu "80" pe una dintre fețe, cu lungimea de aproximativ 16 mm, lățimea de aproximativ 8 mm și grosimea de 4,2 - 4,8 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Prevenția cardiovasculară

Scăderea morbidității de cauză cardiovasculară la adulți cu:

- afecțiune cardiovasculară aterotrombotică simptomatică (antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral sau boală arterială periferică) sau
- diabet zaharat de tip 2 cu afectare documentată a organelor țintă.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

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

#### Prevenție cardiovasculară

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi. Nu se cunoaște dacă doze de telmisartan mai mici de 80 mg sunt eficiente în scăderea morbidității de cauză cardiovasculară.

La inițierea tratamentului cu telmisartan pentru scăderea morbidității de cauză cardiovasculară se recomandă monitorizarea atentă a tensiunii arteriale și, dacă este necesar, ajustarea dozelor medicamentelor antihipertensive.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea la pacienți cu insuficiență renală severă sau care efectuează ședințe de hemodializă. La acești pacienți, se recomandă o doză inițială mai mică, de 20 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

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

##### *Insuficiență hepatică*

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

##### *Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici.

##### *Copii și adolescenți*

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

### Mod de administrare

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

*Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului*

Telmisartan trebuie păstrat în blistere sigilate, din cauza proprietăților higroscopice ale comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

Tezeo 40 mg comprimate

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

Jumătatea de comprimat care nu este utilizată trebuie păstrată în ambalajul original și poate fi utilizată pentru doza următoare (vezi pct. 6.4 și 6.6).

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă 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).
- Afecțiuni biliare obstructive.
- Insuficiență hepatică severă.
- Administrarea concomitentă a Tezeo cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II (ARA II) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu ARA II este considerată esențială, la pacientele care intenționează să rămână gravide, tratamentul cu telmisartan trebuie înlocuit cu un tratament antihipertensiv alternativ, care prezintă un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când se diagnostichează prezența sarcinii, tratamentul cu ARA II trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie instituit un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Insuficiență hepatică

Tezeo nu trebuie administrat la pacienții cu colestază, afecțiuni biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3), deoarece telmisartanul este eliminat, în principal, pe cale biliară. Este de așteptat ca acești pacienți să prezinte un clearance hepatic redus al telmisartanului. Tezeo trebuie utilizat numai cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

#### Hipertensiune arterială renovasculară

Există risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală în cazul pacienților cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional care sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină angiotensină aldosteron.

#### Insuficiență renală și transplant renal

În cazul în care Tezeo este utilizat la pacienți cu insuficiență renală, se recomandă monitorizarea periodică a potasemiei și creatininemiei. Nu există experiență privind administrarea telmisartanului la pacienți cu transplant renal recent.

#### Hipovolemie intravasculară

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

#### Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Alte afecțiuni însoțite de stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau afecțiuni renale subiacente, incluzând stenoză de arteră renală), tratamentul cu medicamente care influențează acest sistem, cum este telmisartanul, a fost asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rar, insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

#### Hiperaldosteronism primar

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

#### Stenoză de valvă aortică și de valvă mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă

Similar altor vasodilatatoare, este indicată precauție specială la pacienții cu stenoză de valvă aortică sau de valvă mitrală, sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

#### Pacienți cu diabet zaharat tratați cu insulină sau cu medicamente antidiabetice

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

#### Hiperpotasemie

Utilizarea medicamentelor care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate determina hiperpotasemie.

La vârstnici, pacienți cu insuficiență renală, pacienți cu diabet zaharat, pacienți tratați concomitent cu alte medicamente care pot crește potasemia și/sau la pacienții cu tulburări apărute în cursul tratamentului, hiperpotasemia poate fi letală.

Înainte de a lua în considerare utilizarea concomitentă a medicamentelor care influențează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul risc/beneficiu. Principalii factori de risc pentru hiperpotasemie care trebuie luați în considerare sunt:

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

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

#### Diferențe etnice

Așa cum s-a observat și în cazul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, telmisartanul și alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II sunt aparent mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre, comparativ cu pacienții de altă rasă, posibil din cauza prevalenței crescute a statusului hiporeninemic în cadrul populației cu hipertensiune arterială ce aparține rasei negre.

#### Alte precauții și atenționări

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

#### Excipienți

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

Tezeo 40 mg comprimate

Acest medicament conține sorbitol 162,2 mg în fiecare comprimat.

Tezeo 80 mg comprimate

Acest medicament conține sorbitol 324,4 mg în fiecare comprimat.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

#### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Asocierea dintre telmisartan și aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) și nu este recomandată la alți pacienți (vezi pct. 4.3, 4.4). Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, telmisartan 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 potasiu, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II,

medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim.

Apariția hiperpotasemiei depinde de factorii de risc asociați. Riscul este crescut în cazul administrării în asociere a medicamentelor menționate mai sus. Riscul este crescut în special în cazul asocierii cu diuretice care economisesc potasiul și când se utilizează concomitent substituenți de sare care conțin potasiu. De exemplu, o asociere cu inhibitori ai ECA sau AINS prezintă un risc mai mic dacă sunt strict respectate precauțiile pentru utilizare.

#### *Digoxină*

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

#### Asocieri nerecomandate

##### *Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu*

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

#### *Litiu*

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

#### Asocieri care necesită precauție

##### *Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene*

AINS (de exemplu acidul acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitorii COX-2 și AINS neselective) pot să scadă efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II.

La unii pacienți cu funcție renală afectată (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală afectată), administrarea concomitentă a antagoniștilor receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclooxigenaza poate determina deteriorarea suplimentară a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este, de regulă, reversibilă. Ca urmare, administrarea în asociere trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. După inițierea tratamentului asociat și, ulterior periodic, pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a determinat 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)*

Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice, cum sunt furosemidul (diuretic de ansă) și hidroclorotiazida (diuretic tiazidic) poate determina depleție volemică și risc de hipotensiune arterială când se inițiază tratamentul cu telmisartan.

#### Asocieri care trebuie luate în considerare în cazul administrării concomitente

##### *Alte medicamente antihipertensive*

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

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

*Corticosteroizi (administrare sistemică)*  
Reducerea efectului antihipertensiv.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

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

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

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

La om, este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu ARA II în al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). În cazul în care expunerea la ARA II a avut loc începând cu cel de-al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Copii ai căror mame au utilizat ARA II trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

În studiile preclinice, nu s-au observat efecte ale telmisartanului asupra fertilității masculine și feminine.

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile grave la medicament includ reacție anafilactică și angioedem, care pot apărea rar ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), și insuficiență renală acută.

În cadrul studiilor clinice care au inclus pacienți tratați pentru hipertensiune arterială, incidența globală a reacțiilor adverse raportate în cazul telmisartanului a fost, în general, comparabilă cu cea observată în cazul placebo (41,4% față de 43,9%). Incidența reacțiilor adverse nu a fost dependentă de doză și a fost independentă de sexul, vârsta sau rasa pacienților. Profilul de siguranță al telmisartanului la pacienții tratați pentru scăderea morbidității de cauză cardiovasculară a fost similar cu cel observat la pacienții cu hipertensiune arterială.

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

### Reacțiile adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, 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 (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

#### *Infecții și infestări*

Mai puțin frecvente: Infecție de tract urinar, incluzând cistită, infecție a căilor respiratorii superioare, incluzând faringită și sinuzită.  
Rare: Sepsis, incluzând deces<sup>1</sup>

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Mai puțin frecvente: Anemie  
Rare: Eozinofilie, trombocitopenie

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare: Reacție anafilactică, hipersensibilitate

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Mai puțin frecvente: Hiperpotasemie  
Rare: Hipoglicemie (la pacienții cu diabet zaharat)

#### *Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: Insomnie, depresie  
Rare: Anxietate

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Mai puțin frecvente: Sincopă  
Rare: Somnolență

#### *Tulburări oculare*

Rare: Tulburări de vedere

#### *Tulburări acustice și vestibulare*



Mai puțin frecvente:	Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>	
Mai puțin frecvente:	Bradycardie
Rare:	Tahicardie
<i>Tulburări vasculare</i>	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială <sup>2</sup> , hipotensiune arterială ortostatică
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse
Foarte rare:	Boală pulmonară interstițială <sup>4</sup>
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Mai puțin frecvente:	Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături
Rare:	Xerostomie, disconfort gastric, disgeuzie
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Rare:	Afectarea funcției hepatice/tulburări hepatice <sup>3</sup>
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Mai puțin frecvente:	Prurit, hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie
Rare:	Angioedem (asociat, de asemenea, cu deces), eczemă, eritem, urticarie, erupții determinate de medicament, erupții cutanate toxice
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Mai puțin frecvente:	Dorsalgie (de exemplu sciatică), spasme musculare, mialgie
Rare:	Artralgie, dureri la nivelul extremităților, dureri la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală, incluzând insuficiență renală acută
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Mai puțin frecvente:	Durere la nivelul toracelui, astenie (slăbiciune)
Rare:	Simptome asemănătoare gripei
<i>Investigații diagnostice</i>	
Mai puțin frecvente:	Creșterea creatininemiei
Rare:	Scăderea concentrației de hemoglobină, creșterea concentrațiilor plasmatică ale acidului uric, creșterea concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice, creșterea concentrației plasmatică a creatinfosfokinazei.

<sup>1,2,3,4</sup> Pentru informații suplimentare, a se vedea subpunctul „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Sepsis*

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

##### *Hipotensiune arterială*

Această reacție adversă la medicament a fost raportată ca fiind frecventă la pacienți cu tensiune arterială controlată la care s-a administrat telmisartan pentru scăderea morbidității de cauză cardiovasculară în plus față de tratamentul standard.

#### *Afectarea funcției hepatice/tulburări hepatice*

Majoritatea cazurilor de afectare a funcției hepatice/tulburări hepatice raportate în cadrul experienței după punerea pe piață au apărut la pacienți japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși să prezinte aceste 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Sunt disponibile informații limitate privind supradozajul 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.

#### Tratament

Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de perioada de timp care a trecut de la ingestie și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ inducerea emezei și/sau lavajul gastric. Administrarea cărbunelui activat poate fi utilă în tratamentul supradozajului. Trebuie monitorizate frecvent valorile concentrațiilor serice ale electroliților și creatininei. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacienții trebuie așezați în decubit dorsal și trebuie să li se administreze rapid soluții pentru substituția volemică și a electroliților.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist activ și specific al receptorilor angiotensinei II (de tip AT<sub>1</sub>) cu administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II de pe *situs*-ul său de legare de la

nivelul subtipului de receptori AT<sub>1</sub> pentru care prezintă o afinitate foarte crescută, acțiune responsabilă de efectele cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu prezintă activitate agonistă parțială asupra receptorului AT<sub>1</sub>. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT<sub>1</sub>. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, incluzând receptorii AT<sub>2</sub> sau alți receptori AT mai puțin cunoscuți. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei suprastimulări a lor de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrațiile plasmatică ale aldosteronului sunt scăzute de către telmisartan. La om, telmisartanul nu inhibă renina plasmatică și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă ECA (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu se anticipează ca telmisartanul să potențeze reacțiile adverse mediate de bradikinină.

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

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale*

Efectul antihipertensiv al telmisartanului apare treptat în decurs de 3 ore de la administrarea primei doze. Scăderea maximă a tensiunii arteriale este atinsă, în general, după 4 până la 8 săptămâni de la inițierea tratamentului și se menține pe parcursul tratamentului de lungă durată.

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

Există o tendință aparentă de dependență de doză a timpului de revenire a tensiunii arteriale sistolice (TAS) la valorile de la momentul inițial. În această privință, datele referitoare la tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt neconcludente.

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

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

Frecvența tusei seci a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan, comparativ cu cei tratați cu inhibitori ai ECA în cadrul studiilor 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 al asocierii telmisartanului cu ramipril asupra deceselor de cauză cardiovasculară la 25620 de pacienți cu vârsta de 55 de ani sau peste cu antecedente de boală coronariană, accident vascular cerebral, AIT, boală arterială periferică sau diabet zaharat tip 2 însoțit de leziuni documentate ale organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă o populație cu risc de evenimente cardiovasculare.

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

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

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

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

Tusea și angioedemul au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu telmisartan, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril, însă hipotensiunea arterială a fost raportată mai frecvent în cazul telmisartan.

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

În studiul clinic PRoFESS “*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*” efectuat la pacienți cu vârsta de 50 de ani sau peste cu un accident vascular cerebral recent în antecedente, s-a observat o incidență mai mare a sepsisului în cazul tratamentului cu telmisartan, comparativ cu placebo, 0,70% față de 0,49% [RR 1,43 (ÎI 95%: 1,00 – 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis cu evoluție letală a fost mai mare la pacienții tratați cu telmisartan (0,33%) comparativ cu pacienții din grupul placebo (0,16%) [RR 2,07 (ÎI 95%: 1,14 – 3,76)]. Această frecvență de apariție crescută a sepsisului, asociată cu utilizarea telmisartanului, ar putea fi fie întâmplătoare, fie legată de un mecanism necunoscut până în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de

Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ.

VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

**ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease**

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

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea telmisartanului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Efectele de scădere a tensiunii arteriale pentru două doze de telmisartan au fost evaluate la 76 pacienți hipertensivi, în mare parte supraponderali, cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani (greutate corporală  $\geq 20$  kg și  $\leq 120$  kg, medie 74,6 kg), după ce le-a fost administrat telmisartan 1 mg/kg (n = 29 tratați) sau 2 mg/kg (n = 31 tratați), pe o perioadă de patru săptămâni de tratament. De la includerea în studiu, existența hipertensiunii arteriale secundare nu a fost studiată. La unii dintre pacienții investigați, dozele utilizate au fost mai mari decât cele recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale la populația adultă, ajungând la o doză zilnică comparabilă cu 160 mg, care a fost testată la adulți. După ajustarea pentru efectele pe grupe de vârstă, media modificărilor TAS față de valoarea inițială (obiectivul primar) a fost de -14,5 (1,7) mm Hg în grupul la care a fost administrat telmisartan 2 mg/kg group, -9,7 (1,7) mmHg în grupul la care a fost administrat telmisartan 1 mg/kg și -6,0 (2,4) în grupul la care s-a administrat placebo. Modificările ajustate ale TAD față de momentul inițial au fost de -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg și, respectiv, -3,5 (2,1) mmHg. Modificarea a fost dependentă de doză. Datele de siguranță provenite din acest studiu la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani au apărut, în general, să fie similare cu cele observate la adulți. Siguranța tratamentului de lungă durată cu telmisartan la copii și adolescenți nu a fost evaluată.

Creșterea numărului de eozinofile, raportată la acest grup de pacienți, nu a fost înregistrată la adulți. Nu este cunoscută semnificația clinică și relevanța acestei modificări.

Aceste date clinice nu permit formularea de concluzii privind eficacitatea și siguranța telmisartanului la copii și adolescenți hipertensivi.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, dar cantitatea absorbită este variabilă. Biodisponibilitatea absolută medie a telmisartanului este de aproximativ 50%.

Atunci când telmisartanul este administrat împreună cu alimente, scăderea ariei de sub curba 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 împreună cu alimente.

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

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

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

### Liniaritate/non-liniaritate

Este de așteptat ca ușoara scădere a ASC să nu determine scăderea eficacității terapeutice.

Nu există o relație liniară între doza administrată și concentrația plasmatică.  $C_{max}$  și, în mai mică măsură, ASC cresc în mod disproporțional în cazul administrării de doze peste 40 mg.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii și adolescenți*

Proprietățile farmacocinetice pentru două doze de telmisartan au fost evaluate ca obiectiv secundar la pacienți hipertensivi (n = 57) cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani după administrarea de telmisartan 1 mg/kg sau 2 mg/kg, timp de patru săptămâni de tratament. Obiectivele farmacocinetice au inclus determinarea valorii de la starea de echilibru pentru telmisartan la copii și adolescenți, precum și investigarea legată de diferențele de vârstă. Cu toate că studiul a fost prea mic pentru o evaluare semnificativă a proprietăților farmacocinetice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani, rezultatele sunt în general în conformitate cu rezultatele observate la adulți și confirmă non-liniaritatea telmisartanului, în special pentru  $C_{max}$ .

#### *Sex*

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

#### *Vârstnici*

Nu există diferențe între profilul farmacocinetic al telmisartanului la vârstnici și cel observat la pacienții cu vârsta sub 65 ani.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și severă, au fost observate concentrații plasmatiche duble. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală care efectuează ședințe de dializă au fost observate concentrații plasmatiche mai mici. Telmisartanul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche la subiecții cu insuficiență renală și, ca urmare, nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Insuficiență hepatică*

Studiile de farmacocinetică efectuate la pacienți cu insuficiență hepatică au demonstrat creșterea biodisponibilității absolute până la aproape 100%. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În cadrul studiilor preclinice de siguranță, administrarea unor doze care determină o expunere comparabilă cu cea care apare în cazul administrării de doze terapeutice la om, a determinat scăderea parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobină, hematocrit), tulburări ale hemodinamicii renale (creșteri ale azotului ureic sanguin și creatininemiei), precum și creșterea potasemiei la animalele cu valori normale ale tensiunii arteriale. La câini s-au observat dilatare și atrofii tubulare renale. De asemenea, la șobolani și câini s-au observat leziuni ale mucoasei gastrice (eroziuni, ulcere sau inflamație). Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice atât în cazul inhibitorilor ECA cât și în cazul antagoniștilor 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, care constituie un efect de clasă al inhibitorilor ECA și antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, nu par a avea semnificație clinică.

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 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 umiditate.

Tezeo 40 mg comprimate

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

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din OPA-Al-PVC/Al, cutie din carton

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 56 sau 90 comprimate

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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

Tezeo 40 mg comprimate

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10,  
Republica Cehă

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9442/2016/01-02-03-04

9443/2016/01-02-03-04

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2022