

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Telmisartan Farmoz 80 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg telmisartan.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 85,6 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos de cor branca ou ligeiramente bege e oblongos.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Tratamento da hipertensão essencial no adulto.

Prevenção cardiovascular

Redução da morbidade cardiovascular em adultos com:

- doença aterotrombótica cardiovascular manifesta (história de doença cardíaca coronária, AVC, ou doença arterial periférica) ou
- diabetes mellitus tipo 2 com lesão de órgãos-alvo documentada

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento da hipertensão essencial

A dose geralmente eficaz é de 40 mg uma vez ao dia. Alguns doentes já podem beneficiar com uma dose diária de 20 mg. Em casos em que não é atingida a pressão arterial pretendida, a dose de telmisartan pode ser aumentada até um máximo de 80 mg uma vez ao dia. Em alternativa, o telmisartan pode ser utilizado em associação com diuréticos tipo-tiazida tal como a hidroclorotiazida, que tem demonstrado ter um efeito aditivo na diminuição da pressão arterial com o telmisartan.

Quando se pensar em aumentar a dose, deve-se ter em atenção que o efeito anti-hipertensor máximo é geralmente obtido quatro a oito semanas após o início do tratamento (ver secção 5.1).

#### Prevenção cardiovascular

A dose recomendada é 80 mg uma vez ao dia. Não se sabe se doses menores que 80 mg de telmisartan são efetivas na redução da morbidade cardiovascular.

Quando se inicia o tratamento com telmisartan para a redução da morbidade cardiovascular, recomenda-se uma monitorização apertada da pressão sanguínea, e, se apropriado, podem ser necessários ajustes da medicação utilizada para diminuição da pressão sanguínea.

#### Populações especiais

##### Doentes com compromisso renal

Dispõe-se de experiência limitada em doentes com compromisso renal grave ou a fazer hemodiálise.

Nestes doentes, é recomendada uma dose inicial mais baixa, de 20 mg (ver secção 4.4). Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

##### Doentes com afeção hepática

Telmisartan Farmoz está contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

A dose para doentes com afeção hepática ligeira a moderada não deve exceder os 40 mg uma vez ao dia (ver secção 4.4).

##### Idosos

Não é necessário ajuste da dose no idoso.

##### População pediátrica

A segurança e a eficácia de Telmisartan Farmoz em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2, no entanto não pode ser feita qualquer recomendação de posologia.

##### Modo de administração

Os comprimidos de telmisartan são para administração oral uma vez por dia e devem ser tomados com líquido, com ou sem alimentos.

#### Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

O telmisartan deve ser mantido no blister fechado devido às propriedades higroscópicas dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do blister pouco antes da administração (ver secção 6.6).

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)
- Perturbações obstrutivas biliares
- Afeção hepática grave

O uso concomitante de Telmisartan Farmoz com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

##### Afeção hepática

Telmisartan Farmoz não é para ser administrado a doentes com colestase, doenças obstrutivas biliares ou afeção hepática grave (ver secção 4.3.), uma vez que o telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan nestes doentes. Telmisartan Farmoz deverá ser usado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada.

##### Hipertensão renovascular

Existe um risco aumentado de hipotensão e insuficiência renal graves quando doentes com estenose arterial bilateral renal ou estenose da artéria para o único rim funcionante são tratados com fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

##### Compromisso renal e transplante renal

Quando o Telmisartan Farmoz é utilizado em doentes com perturbações da função renal, recomenda-se monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência sobre a administração de Telmisartan Farmoz em doentes com transplante renal recente.

##### Hipovolémia intravascular

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose de Telmisartan Farmoz, em doentes com depleção do volume e/ou do sódio devido a terapêutica energética com diuréticos, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas condições devem ser corrigidas antes da administração de Telmisartan Farmoz. A depleção do volume e/ou do sódio deve ser corrigida antes da administração de Telmisartan Farmoz.

##### Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona  
Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ex. doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com outros fármacos que afetam este sistema, tais como o telmisartan, foi associado a hipotensão aguda, hiperazotémia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

#### Aldosteronismo primário

Os doentes com aldosteronismo primário geralmente não irão responder a fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Assim, o uso de telmisartan não é recomendado.

#### Estenose das válvulas aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Tal como com outros vasodiladores, é indicado um especial cuidado em doentes que sofrem de estenose aórtica ou da válvula mitral, ou com cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

#### Doentes diabéticos tratados com insulinas ou antidiabéticos

Nestes doentes pode ocorrer hipoglicemia durante o tratamento com telmisartan. Assim, nestes doentes deve ser considerada uma monitorização apropriada da glucose sanguínea; um ajuste da dose de insulina ou dos antidiabéticos pode ser necessário, quando indicado.

#### Hipercaliémia

Pode ocorrer hipercaliémia durante o tratamento com fármacos que afetem o sistema da renina-angiotensina-aldosterona.

A hipercaliémia pode ser fatal nos idosos, em doentes com insuficiência renal, em doentes diabéticos, em doentes que estejam a ser tratados concomitantemente com outros fármacos suscetíveis de aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com acontecimentos intercorrentes.

A relação benefício/risco deve ser avaliada antes de se considerar o uso concomitante de fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Os principais fatores de risco para a hipercaliémia a ser considerados são:

- Diabetes mellitus, compromisso renal, idade (>70 anos)
- Associação com um ou mais fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Os fármacos ou classes terapêuticas de fármacos que podem induzir hipercaliémia são substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetopim.
- Acontecimentos intercorrentes, em particular desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração

súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquemia aguda a nível dos membros, rabdomiólise, trauma generalizado).

Em doentes de risco recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de potássio (ver secção 4.5).

#### Sorbitol

Este medicamento contém sorbitol (E420). Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar Telmisartan Farnoz.

#### Diferenças étnicas

Tal como foi observado para inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o telmisartan e os outros antagonistas do recetor da angiotensina II são aparentemente menos eficazes na diminuição da pressão arterial em negros do que em não-negros, possivelmente devido à prevalência elevada de situações de renina baixa na população negra hipertensa.

#### Outros

Tal como com qualquer agente anti-hipertensor, a diminuição excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar num enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

#### Digoxina

Quando o telmisartan foi coadministrado com digoxina, foram observados aumentos médios no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%) de digoxina. Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

Tal como com outros medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o telmisartan pode induzir hipercaliémia (ver secção 4.4). O risco pode aumentar em caso de associação com outros fármacos que possam também induzir hipercaliémia (substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), antagonistas do recetor da angiotensina II, fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs, incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores (ciclosporina ou tacrolimus) e trimetopim).

A ocorrência de hipercaliémia vai depender dos fatores de risco associados. O risco encontra-se aumentado no caso das associações terapêuticas acima mencionadas. O risco é particularmente elevado na associação com diuréticos poupadores de potássio e quando associado com substitutos do sal contendo potássio. Uma associação com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), por exemplo, acarreta um risco menor, desde que as precauções de uso sejam rigorosamente seguidas.

#### Utilizações concomitantes não recomendadas

Diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio

Os antagonistas do recetor da angiotensina II, tais como o telmisartan, atenuam a perda de potássio induzida pelos diuréticos. Os diuréticos poupadores de potássio, como por exemplo, a espironolactona, a eplerenona, o triamterene, ou o amiloride, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio podem levar a um aumento significativo do potássio sérico. Se a administração concomitante é indicada devido a hipocaliémia documentada, estes fármacos deverão ser utilizados com precaução e o potássio sérico frequentemente monitorizado.

#### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade, durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas do recetor da angiotensina II, incluindo o telmisartan. A coadministração de lítio e Telmisartan Farmoz deve ser efetuada com precaução. Caso esta associação prove ser necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

#### Utilizações concomitantes que requerem precaução

##### Fármacos anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs (como sejam o ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos) podem diminuir o efeito anti-hipertensor dos

antagonistas do recetor da angiotensina II.

Em alguns doentes com função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a coadministração de antagonistas do recetor da angiotensina II e de agentes que inibam a ciclo-oxigenase pode resultar na posterior deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que é geralmente reversível. Deste modo, a administração concomitante destes fármacos deve ser feita com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar a monitorização da função renal uma vez iniciada a terapêutica concomitante e, depois periodicamente.

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril conduziu a um aumento da AUC<sub>0-24</sub> e C<sub>max</sub> do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

##### Diuréticos (tiazida ou diuréticos da ansa)

O tratamento prévio com uma dosagem elevada de diuréticos tais como a furosemida (diurético da ansa) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico) pode resultar em depleção de volume e no risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com telmisartan.

#### A ser considerado na utilização concomitante

##### Outros agentes anti-hipertensores

O efeito do telmisartan de redução da pressão arterial pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensinaaldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a

uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode-se esperar que os seguintes fármacos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os anti-hipertensores incluindo o telmisartan: Baclofeno, amifostina. Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos.

Corticosteroides (via sistémica)  
Redução do efeito anti-hipertensor.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Telmisartan Farmoz em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligodrâmio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

##### Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Telmisartan Farmoz durante o aleitamento, a terapêutica com Telmisartan Farmoz

não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou prematuros.

#### Fertilidade

Em estudos pré-clínicos, não foram observados quaisquer efeitos de Telmisartan Farmoz na fertilidade de machos e fêmeas.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Quando se conduzem veículos ou se operam máquinas, é necessário ter em atenção que podem ocasionalmente ocorrer tonturas e sonolência com a terapêutica anti-hipertensora, tais como Telmisartan Farmoz.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves incluem reação anafilática e angioedema, que podem ocorrer raramente ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e insuficiência renal aguda.

A incidência geral das reações adversas registadas com o telmisartan foi normalmente comparável ao placebo (41,4% vs 43,9 %) em ensaios controlados em doentes tratados para a hipertensão. A incidência de reações adversas não esteve relacionada com a dose e não demonstrou qualquer correlação com o sexo, a idade ou a raça dos doentes. O perfil de segurança do telmisartan, em doentes tratados para a redução da morbilidade cardiovascular, foi consistente com o obtido em doentes hipertensos.

As reações adversas listadas abaixo foram obtidas de ensaios clínicos controlados em doentes tratados para a hipertensão e de notificações pós-comercialização. Esta listagem também tem em conta reações adversas graves e reações adversas que levam a descontinuação, notificados em três estudos clínicos de longa duração, incluindo 21642 doentes tratados com telmisartan para a redução da morbilidade cardiovascular, por um período até 6 anos.

##### Resumo em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção:

muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

##### Infeções e infestações

Pouco frequentes:	Infeção do trato urinário incluindo cistite, infeção do trato respiratório superior incluindo faringite e sinusite
Raros:	

##### Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes:	Anemia
Raros:	Eosinofilia, trombocitopenia



Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reação anafilática, hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes:	Hipercaliemia
Raros:	Hipoglicemia (em doentes diabéticos)
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Insónia, depressão
Raros:	Ansiedade
Doenças do sistema nervoso	
Pouco frequentes:	Síncope
Raros:	Sonolência
Afeções oculares	
Raros:	Perturbação visual
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Bradycardia
Raros:	Taquicardia
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	Hipotensão <sup>2</sup> , hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Dispneia, tosse
Muito raros:	Doença pulmonar intersticial <sup>4</sup>
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes:	Dor abdominal, diarreia, dispepsia, flatulência, vômitos
Raros:	Boca seca, desconforto gástrico, disgeusia
Afeções hepatobiliares	
Raros:	Alteração da função hepática/perturbação hepática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Prurido, hiperidrose, erupção cutânea (rash)
Raros:	Angioedema (também com resultado fatal), eczema, eritema, urticária, erupção causada pelo fármaco, erupção cutânea tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	Dor nas costas (ex. ciática), espasmos musculares, mialgia,
Raros:	Artralgia, dor nas extremidades, dor nos tendões (sintomas do tipo tendinite)

Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Compromisso renal, incluindo insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Dor no peito, astenia (fraqueza)
Raros:	Doença do tipo gripal
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes:	Aumento da creatinina sérica
Raros:	Diminuição da hemoglobina, aumento do ácido úrico sérico, aumento das enzimas hepáticas, aumento da creatinina fosfoquinase sérica

1,2,3,4: para descrições adicionais, ver sub-secção "Descrição das reações adversas selecionadas"

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Sepsis

No ensaio PRoFESS, foi observada uma incidência de sepsis aumentada com o telmisartan, comparativamente ao placebo. O acontecimento pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido (ver secção 5.1).

##### Hipotensão

Esta reação adversa foi notificada como frequente em doentes com pressão sanguínea controlada, que foram tratados com telmisartan para a redução da morbilidade cardiovascular em adição ao tratamento padrão.

##### Alteração da função hepática / perturbação hepática

A maior parte dos casos de alteração da função hepática / perturbação hepática resultantes da experiência pós-comercialização ocorreram em doentes japoneses. Os doentes japoneses são mais suscetíveis de sofrer estas reações adversas.

##### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados, a partir de experiência pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial em associação temporária com a toma de telmisartan. Não foi, no entanto, estabelecida uma relação causal.

##### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre a sobredosagem no humano é limitada.

Sintomas: As manifestações mais relevantes de uma sobredosagem com telmisartan consistiram em hipotensão e taquicardia; também foram notificados casos de bradicardia, tonturas, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda.

Tratamento: O telmisartan não é removido por hemodiálise. O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: Antagonistas da Angiotensina II, simples, Código ATC C09CA07.

##### Mecanismo de ação

O telmisartan é um antagonista ativo e específico do recetor da angiotensina II (tipo AT1) por via oral. O telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT1, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. O telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT1. O telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT1. A ligação é prolongada. O telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT2 e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pelo telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos pelo telmisartan. O telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. O telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quininase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie os efeitos adversos mediados pela bradiquinina.

No humano, uma dose de 80 mg de telmisartan inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

#### Eficácia clínica e segurança

#### Tratamento da hipertensão essencial

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4 a 8 semanas após o início do tratamento e mantém-se durante uma terapêutica prolongada.

O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a dosagem e inclui as últimas 4 horas antes da administração seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial realizadas em ambulatório. Isto é confirmado por razões da concentração mínima até ao pico consistentemente acima de 80%, observados após uma dose de 40 e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo. Existe uma tendência aparente para uma relação entre a dose e o tempo de recuperação da pressão arterial sistólica (PAS) basal. A este respeito os dados que se referem à pressão arterial diastólica (PAD) são incoerentes.

Em doentes com hipertensão, o telmisartan reduz a pressão arterial sistólica e diastólica sem afetar a pulsação. A contribuição do efeito diurético e natriurético do fármaco para a sua atividade hipotensora ainda tem de ser definida. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de fármacos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando o telmisartan à amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta do tratamento com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem evidências de exacerbação da hipertensão.

Em ensaios clínicos, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com IECAs, comparando diretamente os dois tratamentos antihipertensores.

#### Prevenção cardiovascular

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparou o efeito do telmisartan, do ramipril e da combinação telmisartan e ramipril nos resultados cardiovasculares em 25620 doentes, com 55 anos de idade ou mais, com história de doença arterial coronária, AVC, acidente isquémico transitório, doença arterial periférica ou diabetes mellitus tipo 2, acompanhada de evidência de lesão de órgãos-alvo (ex.: retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda, macro ou microalbuminúria), os quais representam uma população de elevado risco de acontecimentos cardiovasculares.

Os doentes foram aleatorizados para um dos três grupos de tratamento seguintes: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou a combinação telmisartan 80 mg mais ramipril 10 mg (n = 8502) e foram seguidos durante um período de observação médio de 4,5 anos.

O telmisartan mostrou efeito semelhante ao ramipril na redução do endpoint primário composto de morte cardiovascular, enfarte de miocárdio não fatal, AVC não fatal, ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva. A incidência do endpoint primário foi semelhante nos grupos do telmisartan (16,7%) e do ramipril (16,5%). O risco relativo para o telmisartan vs ramipril foi 1,01 (IC 97,5%: 0,93 – 1,10; p (não-inferioridade) = 0,0019 com uma margem de 1,13). A taxa de

mortalidade por todas as causas foi 11,6% e 11,8% entre os doentes tratados com telmisartan e com ramipril, respetivamente.

O telmisartan mostrou ter efetividade semelhante ao ramipril no endpoint secundário pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte de miocárdio não fatal e AVC não fatal [0,99 (IC 97,5%: 0,90 – 1,08; p (não-inferioridade) = 0,0004)], o endpoint primário no estudo de referência HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), o qual investigou o efeito do ramipril vs placebo.

O estudo TRANSCEND aleatorizou doentes intolerantes ao IECAs, com diversos critérios de inclusão semelhantes ao ONTARGET, para telmisartan 80 mg (n=2954) ou placebo (n= 2972), ambos administrados em adição ao tratamento padrão. O período médio de seguimento foi 4 anos e 8 meses.

Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na incidência do endpoint primário composto (morte cardiovascular, enfarte de miocárdio não fatal, AVC não fatal, ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva) [15,7% no grupo telmisartan e 17,0% no grupo placebo, com um risco relativo de 0,92 (IC 95%: 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Houve evidência de benefício do telmisartan comparativamente ao placebo, no endpoint secundário composto pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte de miocárdio não fatal e AVC não fatal [0,87 (IC 95%: 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Não houve evidência de benefício na mortalidade cardiovascular (risco relativo 1,03, IC 95%: 0,85 – 1,24).

Tosse e angioedema foram menos frequentemente notificados em doentes tratados com telmisartan do que em doentes tratados com ramipril, enquanto hipotensão foi mais frequentemente notificado com o telmisartan.

A combinação do telmisartan com o ramipril não acrescentou benefício adicional em relação ao ramipril ou telmisartan isoladamente. A mortalidade cardiovascular e a mortalidade por todas as causas foram numericamente superiores com a combinação. Adicionalmente, houve uma incidência significativamente superior de hipercaliémia, insuficiência renal, hipotensão e síncope, no braço da combinação. Consequentemente, não é recomendada a combinação telmisartan e ramipril nesta população.

No ensaio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes"(PRoFESS), em doentes com 50 anos ou mais, que sofreram recentemente um AVC, foi observada uma incidência aumentada de sepsis com o telmisartan comparativamente ao placebo, 0,70% vs 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confiança a 95%: 1,00 - 2,06)]; a incidência de casos de sepsis fatais foi aumentada para doentes a tomar telmisartan (0,33%) vs doentes a tomar placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confiança a 95%: 1,14 - 3,76)]. O aumento observado na taxa de ocorrência de sepsis associada com o uso de telmisartan pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET ("ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial") e VA NEPHRON-D ("The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes")) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão

de órgão-alvo. Para informação mais detalhada, consulte acima a informação sob o título "Prevenção Cardiovascular". O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE ("Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints") foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

#### População pediátrica

A segurança e a eficácia de telmisartan em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Os efeitos de redução da pressão sanguínea de duas doses de telmisartan foram avaliados em 76 doentes hipertensos, com grande excesso de peso, com idades entre 6 e < 18 anos (peso corporal  $\geq 20$  kg e  $\leq 120$  kg, média 74,6 kg), depois da toma de telmisartan 1 mg/kg (n = 29 tratados) ou 2 mg/kg (n = 31 tratados), ao longo de um período de tratamento de quatro semanas.

Não foi investigada a presença de hipertensão arterial secundária por inclusão. Em alguns dos doentes investigados, as doses utilizadas foram superiores às recomendadas para o tratamento da hipertensão na população adulta, atingindo uma dose diária comparável a 160 mg, que foi testada em adultos.

Após ajuste para efeitos por grupo etário, as alterações da PAS média relativas ao valor basal (objetivo primário), foram de -14,5 (1,7) mm Hg para o grupo de telmisartan 2 mg/kg, de -9,7 (1,7) mm Hg para o grupo de telmisartan 1mg/kg e de -6,0 (2,4) no grupo placebo. As alterações da PAD ajustada relativas ao valor basal foram de 8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg e -3,5 (2,1) mm Hg, respetivamente. A alteração foi dose-dependente. Os dados de segurança deste estudo, em doentes com idades entre 6 e < 18 anos, foram na generalidade, semelhantes aos observados em adultos. A segurança do tratamento a longo prazo com telmisartan em crianças e adolescentes não foi avaliada.

Um aumento de eosinófilos reportado nesta população de doentes não foi registado em adultos. A sua importância e relevância clínica são desconhecidas.

Estes dados não permitem estabelecer conclusões no que diz respeito à eficácia e segurança do telmisartan na população pediátrica hipertensa.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

A absorção do telmisartan é rápida, apesar de variar a quantidade absorvida. A biodisponibilidade absoluta média para o telmisartan é de cerca de 50 %. Quando o telmisartan é tomado com alimentos, a redução na área sob a curva da concentração plasmática-tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) do telmisartan varia desde aproximadamente 6 % (dose de 40 mg) até aproximadamente 19 % (dose de 160 mg). Após 3 horas da administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes quer o telmisartan seja tomado em jejum ou com alimentos.

#### Linearidade/não-linearidade

Não se espera que a pequena redução da AUC provoque uma redução da eficácia terapêutica. Não existe uma relação linear entre as doses e os níveis plasmáticos. A  $C_{max}$  e, em menor grau, a AUC aumentam desproporcionalmente com doses acima dos 40 mg.

#### Distribuição

O telmisartan liga-se altamente às proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente no estado estacionário ( $V_{dss}$ ) é aproximadamente de 500 l.

#### Biotransformação

O telmisartan é metabolizado por conjugação no glucuronido do composto inicial. Não se demonstrou nenhuma atividade farmacológica para o conjugado.

#### Eliminação

O telmisartan é caracterizado por uma farmacocinética com diminuição biexponencial, com uma semivida terminal de eliminação de >20 horas. A concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e, em menor grau, a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) aumentam desproporcionalmente com a dose. Não existe evidência de acumulação clinicamente relevante de telmisartan tomado nas doses recomendadas. As concentrações plasmáticas foram superiores no sexo feminino do que no masculino, sem influência relevante sobre a eficácia.

Após administração oral (e intravenosa), o telmisartan é quase exclusivamente excretado com as fezes, principalmente sob a forma inalterada. A excreção urinária cumulativa é <1 % da dose. A clearance plasmática total ( $Cl_{tot}$ ) é elevada (aproximadamente 1.000 ml/min) quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/min).

#### Populações Especiais

##### População pediátrica

A farmacocinética de duas doses de telmisartan foi avaliada, como objetivo secundário, em doentes hipertensos (n = 57) com idades entre 6 e < 18 anos, após a toma de telmisartan 1 mg/kg ou 2 mg/kg ao longo de um período de tratamento de quatro semanas. Os objetivos farmacocinéticos incluíram a determinação do estado estacionário do telmisartan em crianças e adolescentes, e investigação de diferenças relacionadas com a idade. Embora o estudo tenha sido demasiado pequeno para uma avaliação significativa da farmacocinética em crianças com menos de 12 anos de idade, os resultados são na generalidade consistentes com os resultados nos adultos e confirmam a não-linearidade do telmisartan, particularmente para  $C_{max}$ .

#### Género

Foram observadas diferenças da concentração plasmática entre os sexos, em indivíduos do sexo feminino a C<sub>max</sub> e a AUC são aproximadamente 3- e 2- vezes superiores, respetivamente, em comparação com o sexo masculino.

#### Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre idosos e pessoas com menos de 65 anos.

#### Compromisso renal

Foi observada a duplicação das concentrações plasmáticas em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado e grave. No entanto, foram observadas concentrações plasmáticas mais baixas em doentes com compromisso renal que faziam diálise. O telmisartan liga-se altamente às proteínas plasmáticas em doentes com compromisso renal e não pode ser retirado por diálise. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com compromisso renal.

#### Afeção hepática

Estudos farmacocinéticos em doentes com afeção hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta até perto de 100 %. A semivida de eliminação não é alterada em doentes com afeção hepática.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de segurança pré-clínica, doses que originavam uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico provocaram uma diminuição dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), bem como um aumento do potássio sérico em animais normotensos. Em cães, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Também se observaram lesões na mucosa gástrica (erosão, úlceras ou inflamação) em ratos e cães. Estes efeitos indesejáveis mediados farmacologicamente, conhecidos de estudos pré-clínicos realizados com IECAs e antagonistas do recetor da angiotensina II, foram evitados com um suplemento oral salino.

Em ambas as espécies, foi observado um aumento da atividade da renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares renais. Estas alterações, também um efeito da classe dos IECAs e outros antagonistas do recetor da angiotensina II, não parecem ter significado clínico.

Não foi encontrada uma evidência clara de efeito teratogénico, no entanto, com doses tóxicas de telmisartan, foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal da descendência, tais como baixo peso corporal e atraso na abertura do olho.

Não houve evidência de mutagenicidade e de atividade clastogénica relevante em estudos in vitro, nem evidência de carcinogenicidade no rato e no ratinho.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes



Celulose microcristalina  
Povidona  
Meglumina  
Carboximetilamido sódico  
Hidróxido de sódio  
Sorbitol (E420)  
Estearato de magnésio

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

3 anos

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Telmisartan Farmoz é fornecido em embalagens "blister" de PA/Alu/PVC-Alu de 14, 28, 56, 98 ou 280 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico-Medicinal S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: XXXXXXXX - 14 comprimidos, 80 mg, blister de PA/Alu/PVC-Alu.  
Nº de registo: 5440664 - 28 comprimidos, 80 mg, blister de PA/Alu/PVC-Alu.  
Nº de registo: XXXXXXXX - 56 comprimidos, 80 mg, blister de PA/Alu/PVC-Alu.  
Nº de registo: XXXXXXXX - 98 comprimidos, 80 mg, blister de PA/Alu/PVC-Alu.  
Nº de registo: XXXXXXXX - 280 comprimidos, 80 mg, blister de PA/Alu/PVC-Alu.

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE

APROVADO EM  
02-05-2018  
INFARMED

## INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: 31.01.2012

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO