

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pritor 20 mg compresse  
Pritor 40 mg compresse  
Pritor 80 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Pritor 20 mg compresse

Ogni compressa contiene 20 mg di telmisartan.

### Pritor 40 mg compresse

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan.

### Pritor 80 mg compresse

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa da 20 mg contiene 84 mg di sorbitolo (E420).

Ogni compressa da 40 mg contiene 169 mg di sorbitolo (E420).

Ogni compressa da 80 mg contiene 338 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

### Pritor 20 mg compresse

Comprese bianche, rotonde di 2,5 mm, con impresso il codice "50H" su un .

### Pritor 40 mg compresse

Comprese bianche, oblunghe di 3,8 mm, con impresso il codice "51H" su un lato.

### Pritor 80 mg compresse

Comprese bianche, oblunghe di 4,6 mm, con impresso il codice "52H" su un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

#### Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della morbilità cardiovascolare in adulti con:

- malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (storia di coronaropatia, ictus o malattia arteriosa periferica) o
- diabete mellito di tipo 2 con danno documentato degli organi bersaglio.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Trattamento dell'ipertensione essenziale*

La dose generalmente efficace è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunta la pressione arteriosa desiderata, la dose di telmisartan può essere aumentata fino ad un massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, telmisartan può essere impiegato in associazione con diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide, con il quale è stato dimostrato un effetto additivo in termini di riduzione della pressione, con l'associazione a telmisartan. Qualora si prenda in considerazione un aumento della dose, si deve tenere presente che il massimo effetto antipertensivo si ottiene generalmente da quattro a otto settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

#### *Prevenzione cardiovascolare*

La dose raccomandata è di 80 mg una volta al giorno. Non è noto se dosi di telmisartan inferiori a 80 mg siano efficaci nel ridurre la morbilità cardiovascolare. Quando si inizia la terapia con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare, si raccomanda un attento monitoraggio della pressione arteriosa e se appropriato può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali che riducono la pressione arteriosa.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani non è necessario modificare la dose.

#### *Compromissione renale*

L'esperienza in pazienti con grave compromissione renale o in emodialisi è limitata. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale più bassa pari a 20 mg (vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario modificare la posologia.

#### *Compromissione epatica*

Pritor è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la posologia non deve essere maggiore di 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Pritor nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Modo di somministrazione

Le compresse di telmisartan sono per somministrazione orale singola giornaliera e devono essere assunte con del liquido, con o senza cibo.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Le compresse di telmisartan devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro proprietà igroscopiche. Devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

### 4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Patologie ostruttive dei dotti biliari
- Grave compromissione epatica

L'uso concomitante di Pritor con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### Compromissione epatica

Pritor non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, patologie ostruttive dei dotti biliari o grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è principalmente eliminato nella bile. Per questi pazienti è prevedibile una clearance epatica ridotta per telmisartan. Pritor deve essere utilizzato solamente con cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

#### Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente al singolo rene funzionante, trattati con un medicinale che influenza il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

#### Compromissione renale e trapianto di rene

Quando Pritor è somministrato a pazienti con funzionalità renale compromessa, si raccomanda il controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Pritor in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

#### Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con deplezione di sodio e/o ipovolemia causate da terapia diuretica vigorosa, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose di Pritor. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Pritor. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Pritor.

#### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali sottostanti, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema, come telmisartan, è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

#### Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di telmisartan non è raccomandato.

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti può insorgere ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto, in questi pazienti si deve prendere in considerazione un appropriato monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

#### Iperkaliemia

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia.

Negli anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti, l'iperkaliemia può essere fatale.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio.

I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (> 70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressori (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (per es. malattie infettive), lisi cellulare (per es. ischemia acuta ad un arto, rbdomiolisi, trauma esteso).

Nei pazienti a rischio si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

### Differenze etniche

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, telmisartan e altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di colore rispetto agli altri pazienti, forse a causa della maggior prevalenza di stati caratterizzati da un basso livello di renina nella popolazione di colore affetta da ipertensione.

### Altro

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione in pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto miocardico o ictus.

### Sorbitolo

#### Pritor 20 mg compresse

Pritor 20 mg contiene 84,32 mg di sorbitolo per compressa.

#### Pritor 40 mg compresse

Pritor 40 mg contiene 168,64 mg di sorbitolo per compressa.

#### Pritor 80 mg compresse

Pritor 80 mg compresse contiene 337,28 mg di sorbitolo per compressa. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

### Sodio

Ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Quando si inizia, si modifica e si interrompe il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Come altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, telmisartan può indurre iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4). Il rischio può aumentare in caso di associazione con altri medicinali che pure possono indurre iperkaliemia (sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressori (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim).

L'insorgenza dell'iperkaliemia dipende dall'associazione dei fattori di rischio. Il rischio aumenta nel caso di associazione dei trattamenti sopra elencati. Il rischio è particolarmente elevato in associazione con i diuretici risparmiatori di potassio e con i sostituti del sale contenenti potassio. L'associazione, per esempio, con ACE-inibitori o FANS presenta un minor rischio purché si osservino strettamente le precauzioni per l'uso.

Uso concomitante non raccomandato.

#### Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II come telmisartan attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio, per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

#### Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso dell'associazione si dimostrasse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici del litio.

Uso concomitante che richiede cautela.

#### Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (ossia l'acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto, la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

In uno studio, la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC<sub>0-24</sub> e della C<sub>max</sub> di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

#### Diuretici (tiazide o diuretici dell'ansa)

Un precedente trattamento con elevati dosaggi di diuretici quali furosemide (diuretico dell'ansa) e idroclorotiazide (diuretico tiazidico) può portare ad una deplezione di volume ed a un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con telmisartan.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante.

#### Altri agenti antipertensivi

L'effetto ipotensivo di telmisartan può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Sulla base delle loro proprietà farmacologiche, è prevedibile che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofene, amifostina. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

#### Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I dati relativi all'uso di Pritor in donne in gravidanza sono insufficienti. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (riduzione della funzionalità renale, oligoidrannios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Pritor durante l'allattamento con latte materno, Pritor non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento con latte materno, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

#### Fertilità

Negli studi preclinici, non è stato osservato alcun effetto di Pritor sulla fertilità maschile e femminile.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere presente che con la terapia antipertensiva, quale Pritor, potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e capogiri.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi al farmaco includono reazione anafilattica ed angioedema che possono verificarsi raramente ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e insufficienza renale acuta.

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan è stata solitamente paragonabile a quella riportata con il placebo (41,4% vs 43,9%) nel corso di studi clinici controllati in pazienti trattati per l'ipertensione. L'incidenza delle reazioni avverse non era dose-correlata e non era correlata al genere, all'età o all'etnia dei pazienti. Il profilo di sicurezza di telmisartan nei pazienti trattati per la riduzione della morbilità cardiovascolare era in linea con quello osservato nei pazienti trattati per l'ipertensione.

Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte dagli studi clinici controllati, effettuati in pazienti trattati per l'ipertensione e da segnalazioni successive alla commercializzazione. L'elenco comprende anche reazioni avverse gravi e reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione del trattamento riportate in tre studi clinici a lungo termine che includevano 21.642 pazienti trattati fino a sei anni con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare.

### Elenco riassuntivo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

#### Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni delle vie urinarie inclusa cistite, infezioni delle vie respiratorie superiori incluse faringite e sinusite

Raro: Sepsi anche con esito letale<sup>1</sup>

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia

Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazione anafilattica, ipersensibilità

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Raro: Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia, depressione

Raro: Ansia

#### Patologie del sistema nervoso

Non comune: Sincope

Raro: Sonnolenza

#### Patologie dell'occhio

Raro: Disturbo visivo

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

#### Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia

Raro: Tachicardia

#### Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione<sup>2</sup>, ipotensione ortostatica

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, tosse

Molto raro: Malattia polmonare interstiziale<sup>4</sup>

#### Patologie gastrointestinali

Non comune: Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito

Raro: Bocca secca, fastidio allo stomaco, disgeusia

#### Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica anormale/patologia epatica<sup>3</sup>

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Prurito, iperidrosi, eruzione cutanea

Raro: Angioedema (anche con esito letale), eczema, eritema, orticaria, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore dorsale (per es. sciatica), spasmi muscolari, mialgia

Raro: Artralgia, dolore ad un arto, dolore tendineo (sintomi simili alla tendinite)

#### Patologie renali e urinarie

Non comune: Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico, astenia (debolezza)

Raro: Malattia simil-influenzale

#### Esami diagnostici

Non comune: Creatinina ematica aumentata

Raro: Emoglobina diminuita, acido urico ematico aumentato, enzimi epatici aumentati, creatinfosfochinasi ematica aumentata

1,2,3,4: per ulteriori descrizioni, vedere sottoparagrafo “*Descrizione delle reazioni avverse selezionate*”

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Sepsi*

Nello studio PROFESS è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo. L'evento potrebbe essere un risultato casuale o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto (vedere anche paragrafo 5.1).

### *Ipotensione*

Questa reazione avversa è stata riportata come comune in pazienti con pressione arteriosa controllata che sono stati trattati con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare in aggiunta alla terapia standard.

### *Funzione epatica anormale/patologia epatica*

La maggior parte dei casi di funzione epatica anormale/patologia epatica registrati successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

### *Malattia polmonare interstiziale*

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio nell'uomo sono limitate.

### Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta.

### Gestione

Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere frequentemente monitorati. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e liquidi devono essere reintegrati rapidamente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, non associati, codice ATC: C09CA07.

### Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) specifico ed attivo per via orale. Telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Telmisartan si lega selettivamente con il

recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Pertanto non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

Nell'uomo, una dose di 80 mg di telmisartan determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Trattamento dell'ipertensione essenziale*

L'attività antipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente da 4 ad 8 settimane dopo l'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine.

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dal monitoraggio dinamico della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto tra le concentrazioni minime e massime di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo rimane costantemente superiore all'80% dopo una dose da 40 mg e 80 mg. Sembra esserci una tendenza ad una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) sono invece incoerenti.

Nei pazienti ipertesi telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Resta ancora da definire il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale alla sua efficacia ipotensiva. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (dimostrata negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori precedenti nell'arco di un periodo di diversi giorni, senza evidenza di un effetto rebound.

Negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi, l'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan rispetto a quelli trattati con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

#### *Prevenzione cardiovascolare*

**ONTARGET** (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, ramipril e della combinazione di telmisartan e ramipril sugli esiti cardiovascolari in 25.620 pazienti di età pari o superiore a 55 anni con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, malattia arteriosa periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno degli organi bersaglio (per es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria) che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) o la combinazione di telmisartan 80 mg più ramipril 10 mg (n = 8.502) e seguiti per un periodo medio di osservazione di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per

insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata simile nel gruppo telmisartan (16,7%) e nel gruppo ramipril (16,5%). L'hazard ratio per telmisartan verso ramipril è stato pari a 1,01 (IC 97,5% 0,93-1,10, p (non inferiorità) = 0,0019 con un margine di 1,13). L'incidenza della mortalità per tutte le cause è stata rispettivamente dell'11,6% e dell'11,8% nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril.

Telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril nell'endpoint secondario prespecificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,99 (IC 97,5% 0,90-1,08, p (non inferiorità) = 0,0004], endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) che aveva valutato l'effetto di ramipril verso placebo.

TRANSCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET, a ricevere telmisartan 80 mg (n = 2.954) o placebo (n = 2.972), entrambi somministrati in aggiunta alla terapia standard. La durata media del periodo di follow up è stata di 4 anni e 8 mesi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) [15,7% nel gruppo telmisartan e 17,0% nel gruppo placebo con un hazard ratio di 0,92 (IC 95% 0,81-1,05, p = 0,22)]. È stato evidenziato il vantaggio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint secondario composito prespecificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,87 (IC 95% 0,76-1,00, p = 0,048)]. Non c'è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1,03, IC 95% 0,85-1,24).

Tosse e angioedema sono stati riportati meno frequentemente nei pazienti trattati con telmisartan che nei pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan e ramipril non ha aggiunto alcun beneficio rispetto a ramipril o telmisartan in monoterapia. La mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause sono state numericamente superiori con l'associazione. Inoltre, si è manifestata un'incidenza significativamente superiore di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio trattato con l'associazione. Pertanto l'uso di un'associazione di telmisartan e ramipril non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di età pari o superiore a 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70% vs 0,49% [RR 1,43 (intervallo di confidenza al 95% 1,00-2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33%) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervallo di confidenza al 95% 1,14-3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan potrebbe essere un risultato casuale o potrebbe essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno degli organi bersaglio. Per informazioni più dettagliate vedere sopra alla voce "Prevenzione cardiovascolare".

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard con un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di esiti avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pritor nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Sono stati valutati gli effetti ipotensivi di due dosaggi di telmisartan in 76 pazienti ipertesi, in gran parte in sovrappeso, di età compresa tra 6 e < 18 anni (peso corporeo  $\geq 20$  kg e  $\leq 120$  kg, media 74,6 kg), dopo assunzione di telmisartan 1 mg/kg (n = 29 trattati) oppure 2 mg/kg (n = 31 trattati) durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Al momento dell'inclusione la presenza di ipertensione secondaria non è stata indagata. In alcuni dei pazienti studiati le dosi utilizzate sono state superiori rispetto a quelle raccomandate nel trattamento dell'ipertensione nella popolazione adulta, raggiungendo una dose giornaliera paragonabile a 160 mg, che è stata studiata negli adulti. Dopo aggiustamento in relazione agli effetti legati alla fascia d'età, le variazioni medie della pressione arteriosa sistolica (PAS) dal valore basale (obiettivo primario) sono state pari a -14,5 (1,7) mmHg nel gruppo telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg nel gruppo telmisartan 1 mg/kg e di -6,0 (2,4) nel gruppo placebo. Le variazioni dal valore basale della pressione arteriosa diastolica (PAD) aggiustate sono state pari a -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg e -3,5 (2,1) mmHg rispettivamente. La variazione era dose-dipendente. I dati di sicurezza di questo studio condotto in pazienti di età compresa tra 6 e < 18 anni sono risultati in generale simili a quelli osservati negli adulti. La sicurezza del trattamento a lungo termine con telmisartan nei bambini e negli adolescenti non è stata valutata.

L'aumento degli eosinofili riportato in questa popolazione di pazienti non è stato riscontrato negli adulti. La sua significatività clinica e rilevanza non sono note.

Questi dati clinici non permettono di trarre conclusioni sull'efficacia e sulla sicurezza di telmisartan nella popolazione pediatrica ipertesa.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica/tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) di telmisartan varia tra il 6% (dose da 40 mg) e il 19% circa (dose da 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che telmisartan venga assunto a digiuno sia che venga assunto con un pasto.

### Linearità/Non linearità

Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La  $C_{max}$  e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

### Distribuzione

Telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e all'alfa-1 glicoproteina acida. Il volume apparente medio di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{dss}$ ) è di circa 500 litri.

### Biotrasformazione

Telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione al glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata un'attività farmacologica per il coniugato.

### Eliminazione

Telmisartan è caratterizzato da una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita terminale di eliminazione > 20 ore. La concentrazione plasmatica massima, ( $C_{max}$ ) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica/tempo (AUC) aumentano in misura non proporzionale alla dose. Quando telmisartan viene assunto alle dosi consigliate non si evidenzia un accumulo rilevante dal punto di vista clinico. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nella donna rispetto all'uomo, ma ciò non influisce in modo rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è < 1 % della dose. La clearance plasmatica totale ( $Cl_{tot}$ ) è elevata (ca. 1.000 ml/min) se confrontata al flusso ematico epatico (ca. 1.500 ml/min).

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di due dosi di telmisartan è stata valutata come obiettivo secondario in pazienti ipertesi (n = 57) di età compresa tra 6 e < 18 anni, dopo assunzione di telmisartan 1 mg/kg oppure 2 mg/kg durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Gli obiettivi riguardanti la farmacocinetica includevano la determinazione dello stato stazionario di telmisartan in bambini e adolescenti e lo studio delle differenze legate all'età. Benché lo studio fosse troppo ridotto per una valutazione significativa della farmacocinetica nei bambini di età inferiore a 12 anni, in generale i risultati sono coerenti con le rilevazioni negli adulti e confermano la non-linearità di telmisartan, in particolare per la  $C_{max}$ .

### Genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, con la  $C_{max}$  e l'AUC rispettivamente circa 3 e 2 volte superiori nelle donne rispetto agli uomini.

### Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce tra i pazienti anziani e i soggetti con meno di 65 anni.

### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata e grave è stato osservato un raddoppio delle concentrazioni plasmatiche. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza renale in dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con compromissione renale l'emivita di eliminazione non varia.

## Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione non varia.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione paragonabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento del potassio sierico in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.

In entrambe le specie sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali alterazioni, anch'esse un effetto di classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non sembrano avere significato clinico.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a livelli di dose tossici di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone (K25)  
Meglumina  
Sodio idrossido  
Sorbitolo (E420)  
Magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Pritor 20 mg compresse

3 anni

Pritor 40 mg e 80 mg compresse

4 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/PA/Al/PVC/Al). Un blister contiene 7 o 10 compresse.

### Pritor 20 mg compresse

Confezioni: blister con 14, 28, 30, 56, 90 o 98 compresse.

### Pritor 40 mg e 80 mg compresse

Confezioni: blister con 14, 28, 30, 56, 90, 98 o 280 compresse o blister divisibili per dose unitaria con 28 × 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Telmisartan deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle proprietà igroscopiche delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

### Pritor 20 mg compresse

EU/1/98/089/011 (14 compresse)

EU/1/98/089/012 (28 compresse)

EU/1/98/089/020 (30 compresse)

EU/1/98/089/013 (56 compresse)

EU/1/98/089/019 (90 compresse)

EU/1/98/089/014 (98 compresse)

### Pritor 40 mg compresse

EU/1/98/089/001 (14 compresse)

EU/1/98/089/002 (28 compresse)

EU/1/98/089/021 (30 compresse)

EU/1/98/089/003 (56 compresse)

EU/1/98/089/017 (90 compresse)

EU/1/98/089/004 (98 compresse)

EU/1/98/089/005 (280 compresse)

EU/1/98/089/015 (28 × 1 compresse)

**Pritor 80 mg compresse**

EU/1/98/089/006 (14 compresse)

EU/1/98/089/007 (28 compresse)

EU/1/98/089/022 (30 compresse)

EU/1/98/089/008 (56 compresse)

EU/1/98/089/018 (90 compresse)

EU/1/98/089/009 (98 compresse)

EU/1/98/089/010 (280 compresse)

EU/1/98/089/016 (28 × 1 compresse)

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 dicembre 1998

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).