

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan Sandoz 20 mg compresse
Telmisartan Sandoz 40 mg compresse
Telmisartan Sandoz 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di telmisartan.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 76.690 mg di lattosio (come lattosio anidro e lattosio monoidrato) e 0.97 mg (0.042 mmol) di sodio (come sodio idrossido)

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 153.381 mg di lattosio (come lattosio anidro e lattosio monoidrato) e 1.94 mg (0.084 mmol) di sodio (come sodio idrossido).

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 306.761 mg di lattosio (come lattosio anidro e lattosio monoidrato) e 3.88 mg (0.169 mmol) di sodio (come sodio idrossido).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Telmisartan Sandoz

Compressa liscia, rotonda, bianca, con inciso "20" su un lato.

La dimensione delle compresse è di 6,9-7,2 mm.

Telmisartan Sandoz

Compressa liscia, oblunga, bianca, con linea di frattura su un lato e l'incisione "40" sull'altro lato.

Le compresse sono lunghe 11,5-11,8 mm e larghe 6,4-6,8 mm.

Telmisartan Sandoz

Compressa liscia, oblunga, bianca, con linea di frattura su un lato e l'incisione "80" sull'altro lato.

Le compresse sono lunghe 14,7-15,0 mm e larghe 8,2-8,6 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della morbilità cardiovascolare negli adulti affetti da:

- malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (anamnesi 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 beneficio già da una dose giornaliera di 20 mg. Nei casi in cui non viene raggiunta la pressione sanguigna desiderata la dose di telmisartan può essere aumentata fino a un massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, telmisartan può essere usato in combinazione con diuretici tiazidici, come idroclorotiazide, la quale con l'associazione a telmisartan ha dimostrato di avere un effetto additivo nella riduzione della pressione. Qualora si prenda in considerazione un aumento di dosaggio si deve tenere presente che il massimo effetto antipertensivo si ottiene generalmente da quattro a otto settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere il 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.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con grave compromissione renale o in emodialisi è disponibile un'esperienza limitata. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale più bassa, pari a 20 mg (vedere il paragrafo 4.4).

Per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non è necessario modificare la posologia.

Compromissione epatica

Telmisartan Sandoz è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere il paragrafo 4.3).

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata la posologia non deve superare 40 mg una volta al giorno (vedere il paragrafo 4.4).

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Telmisartan Sandoz nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni 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

Telmisartan Sandoz compresse deve essere assunto una volta al giorno per via orale, con del liquido, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Disturbi ostruttivi delle vie biliari.
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- L'uso concomitante di Telmisartan Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II 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 antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Compromissione epatica

Telmisartan Sandoz non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, disturbi ostruttivi delle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere il paragrafo 4.3), poiché telmisartan viene eliminato prevalentemente nella bile. In questi pazienti è prevedibile una clearance epatica ridotta per telmisartan. Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata Telmisartan Sandoz deve essere usato solo con cautela.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria renale afferente a un singolo rene funzionante trattati con prodotti medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone esiste un aumento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale.

Compromissione renale e trapianto renale

Quando Telmisartan Sandoz viene somministrato a pazienti con compromissione della funzionalità renale si raccomanda il monitoraggio periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di Telmisartan Sandoz a pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con deplezione di sodio e/o ipovolemia causate da una terapia a base di dosi elevate di diuretici, da una dieta a basso contenuto di sale, da diarrea o vomito si può verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose di Telmisartan Sandoz. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Telmisartan Sandoz. La deplezione di sodio e/o l'ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Telmisartan Sandoz.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia 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 sanguigna. 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 esempio i pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o con malattie renali al basale, inclusa la stenosi dell'arteria renale) il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema come telmisartan è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, a insufficienza renale acuta (vedere il paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

In genere i pazienti con aldosteronismo primario non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. L'uso di telmisartan non è pertanto raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti in corso di terapia con telmisartan può insorgere ipoglicemia. Pertanto in questi pazienti è necessario prendere in considerazione un adeguato monitoraggio del glucosio plasmatico; qualora indicato, potrebbe essere necessario effettuare un aggiustamento del dosaggio dell'insulina o degli antidiabetici.

Iperkaliemia

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

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

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

I principali fattori di rischio da prendere in considerazione per l'iperkaliemia sono:

- Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni).
- Combinazione con uno o più medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o con integratori di potassio. I medicinali o le classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono i sostituti del sale contenenti potassio, i diuretici risparmiatori di potassio, gli ACE-inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i prodotti medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2), eparina, gli 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 (causato per esempio da malattie infettive), lisi cellulare (per esempio ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso).

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

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

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

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 a quelli di altre etnie, forse a causa della più elevata 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 nei pazienti con cardiopatia ischemica o con patologia cardiovascolare ischemica può provocare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di 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. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa 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 il paragrafo 4.4). Il rischio può aumentare in caso di trattamento di combinazione 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, farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2], eparina, immunosoppressori (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim).

L'insorgenza di iperkaliemia dipende dai fattori di rischio associati. Il rischio aumenta nel caso dei trattamenti di combinazione sopra citati. Il rischio è particolarmente elevato in caso di combinazione con diuretici risparmiatori di potassio e con sostituti del sale contenenti potassio. La combinazione con ACE-inibitori o FANS presenta per esempio un rischio inferiore, purché si osservino rigorosamente 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 come spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono provocare un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato, a causa di un'ipokaliemia documentata, essi devono essere somministrati con cautela e i livelli di potassio sierico devono essere monitorati di frequente.

Litio

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, sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Se l'uso della combinazione si dimostra necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Farmaci antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè l'acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatori, gli inibitori della COX-2 e i FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (per esempio 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 una possibile insufficienza renale acuta, che in genere è reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere

adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Diuretici (tiazidici o dell'ansa)

Quando si inizia la terapia con telmisartan, un precedente trattamento con elevati dosaggi di diuretici come furosemide (diuretico dell'ansa) e idroclorotiazide (diuretico tiazidico) può provocare una deplezione di liquidi e un rischio di ipotensione.

Da tenere in considerazione con l'uso concomitante

Altri agenti antipertensivi

L'effetto ipotensivo di telmisartan può essere incrementato dall'uso concomitante di altri prodotti 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, iperpotassiemia 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 caratteristiche farmacologiche, si può prevedere che i seguenti prodotti 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 uso sistemico)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Non vi sono dati sufficienti relativi all'uso di Telmisartan Sandoz nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere il 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 piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, 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 gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II 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 Telmisartan Sandoz durante l'allattamento, Telmisartan Sandoz non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o di prematuri.

Fertilità

Negli studi preclinici non è stato osservato alcun effetto di telmisartan sulla fertilità maschile o 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 le terapie antipertensive, come quella con Telmisartan Sandoz, possono occasionalmente insorgere capogiri o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse gravi includono reazione anafilattica e angioedema, che possono verificarsi raramente ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), e insufficienza renale acuta.

Negli studi clinici controllati condotti su pazienti trattati per ipertensione l'incidenza complessiva delle reazioni avverse segnalate con telmisartan è stata in genere paragonabile al placebo (41,4% vs 43,9%). L'incidenza delle reazioni avverse non è stata dose-correlata e non ha mostrato alcuna correlazione con il sesso, l'età o la razza dei pazienti. Il profilo di sicurezza di telmisartan nei pazienti trattati per la riduzione della morbilità cardiovascolare è stato coerente con quello ottenuto nei pazienti trattati per l'ipertensione.

Le reazioni avverse al farmaco elencate di seguito sono state raccolte nel corso di studi clinici controllati condotti su pazienti trattati per l'ipertensione e in seguito a segnalazioni post-marketing. L'elenco tiene anche conto delle reazioni avverse gravi e reazioni avverse che hanno determinato l'interruzione della terapia segnalati nel corso di tre studi clinici a lungo termine condotti su 21.642 pazienti trattati con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare per un periodo fino a sei anni.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza sulla base della seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$).

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Non comune: infezioni del tratto respiratorio superiore, incluse faringite e sinusite, infezioni del tratto urinario, inclusa cistite

Rara: sepsi, compresa sepsi con esito fatale¹

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia

Rara: eosinofilia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rara: reazione anafilattica, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: iperkaliemia

Rara: ipoglicemia (nei pazienti diabetici)

Disturbi psichiatrici

Non comune: depressione, insonnia

Rara: ansia

Patologie del sistema nervoso

Non comune: sincope

Rara: sonnolenza

Patologie dell'occhio

Rara: disturbi visivi

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini

Patologie cardiache

Non comune: bradicardia

Rara: tachicardia

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione², ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea, tosse

Molto rara: malattia polmonare interstiziale³

Patologie gastrointestinali

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

Rara: disturbi di stomaco, bocca secca, disgeusia

Patologie epatobiliari

Rara: anomalie della funzionalità epatica/malattia epatica⁴

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: iperidrosi, prurito, eruzione cutanea

Rara: angioedema (anche con esito fatale), eczema, eritema, orticaria, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: mialgia, mal di schiena (per esempio sciatica), spasmi muscolari

Rara: artralgia, dolore alle estremità, dolore ai tendini (con sintomi simili alla tendinite)

Patologie renali e urinarie

Non comune: compromissione della funzionalità renale, inclusa insufficienza renale acuta

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: dolore toracico, astenia (debolezza)

Rara: sindrome simil-influenzale

Esami diagnostici

Non comune:	aumento della creatinina sierica
Rara:	aumento dell'acido urico nel sangue, aumento degli enzimi epatici, aumento della creatina fosfochinasi sierica, diminuzione dell'emoglobina

^{1,2,3,4} per ulteriori descrizioni vedere il sotto-paragrafo “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

¹Sepsi

Nello studio PRoFESS è stato osservato un aumento dell'incidenza di sepsi con telmisartan rispetto al placebo. Questo evento può essere un risultato casuale oppure può essere correlato a un meccanismo attualmente non noto (vedere il paragrafo 5.1).

²Ipotensione

Questa reazione avversa è stato segnalato con frequenza comune nei pazienti con pressione arteriosa controllata che sono stati trattati con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare in aggiunta alla terapia standard.

³ Malattia polmonare interstiziale

Casi di malattia polmonare interstiziale sono stati segnalati in seguito all'esperienza post-marketing in associazione temporanea con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

⁴ Anomalie della funzionalità epatica/malattia epatica

La maggior parte dei casi di anomalie della funzionalità epatica/malattia epatica segnalati in seguito all'esperienza post-marketing si sono verificati nei pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi presentano maggiori probabilità di sperimentare queste reazioni avverse.

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

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

Sintomi: le manifestazioni più evidenti del sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati segnalati anche bradicardia, capogiri, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta.

Trattamento: telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere attentamente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione del sovradosaggio dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono l'induzione di emesi e/o la lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio il carbone attivo può essere utile. I livelli sierici degli elettroliti e della creatinina devono essere controllati di frequente. In caso di ipotensione il paziente deve essere posto in posizione supina e i sali e i liquidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non associati
Codice ATC: C09CA07

Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) specifico e oralmente attivo. Telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile dei noti effetti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Il legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti né il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli vengono aumentati da telmisartan. Telmisartan induce una diminuzione dei 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), l'enzima che degrada anche la bradichinina. Non si prevede pertanto che telmisartan potenzi le reazioni avverse mediate da bradichinina.

Nell'uomo una dose di 80 mg di telmisartan inibisce quasi completamente l'aumento della pressione indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si mantiene per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'ipertensione essenziale

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

L'effetto antipertensivo persiste costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della dose successiva, come dimostrano le misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Questo è confermato dai rapporti tra le concentrazioni a valle e di picco di telmisartan negli studi clinici controllati con placebo, i quali rimangono costantemente superiori all'80% dopo la somministrazione di dosi di 40 mg e 80 mg. Esiste un'apparente tendenza a una relazione tra la dose e il tempo di ripristino della pressione arteriosa sistolica (PAS) ai valori basali. Da questo punto di vista i dati relativi alla pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono coerenti.

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

In seguito a una brusca interruzione della terapia con telmisartan, la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori pre-trattamento nel corso di diversi giorni, senza alcuna prova di un effetto *rebound* dell'ipertensione.

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 inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Prevenzione cardiovascolare

Lo studio **ONTARGET** (**O**ngoing **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial – *Studio continuo sugli endpoint globali di telmisartan in monoterapia e in combinazione con ramipril*) 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 con un'anamnesi di coronaropatia, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), malattia arteriosa periferica o diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenza di danno degli organi bersaglio (per esempio retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), i quali rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

I pazienti sono stati randomizzati a uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) o la combinazione di telmisartan 80 mg più ramipril 10 mg (n = 8502) e seguiti per un periodo medio di osservazione di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a quella di ramipril nel ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale od ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata simile nei gruppi di trattamento con telmisartan (16,7%) e ramipril (16,5%). L'*hazard ratio* per telmisartan vs. 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 nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril è stata rispettivamente pari all'11,6% e all'11,8%.

L'efficacia di telmisartan è risultata simile a quella di ramipril nell'endpoint secondario pre-specificato 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)], cioè l'endpoint primario dello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study – *Studio valutativo della prevenzione degli esiti cardiaci*), che aveva studiato l'effetto di ramipril vs. placebo.

Con criteri di inclusione simili a quelli dello studio ONTARGET, lo studio TRASCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-inibitori a telmisartan 80 mg (n = 2954) o placebo (n = 2972), 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 alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint primario composto (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale od ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia - 15,7% nel gruppo trattato con telmisartan e 17,0% nel gruppo trattato con placebo, con un *hazard ratio* pari a 0,92 [IC 95% 0,81-1,05, p = 0,22]). Sono emerse prove di un beneficio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint composto secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale (0,87 [IC 95% 0,76-1,00, p = 0,048]). Non sono emerse prove di un beneficio sulla mortalità cardiovascolare (*hazard ratio* 1,03, IC 95% 0,85-1,24).

Tosse e angioedema sono stati segnalati meno frequentemente nei pazienti trattati con telmisartan rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata segnalata più frequentemente con telmisartan.

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

Nello studio PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes – *Regime preventivo per l'efficace profilassi di secondi ictus*), condotto su pazienti di almeno 50 anni che avevano di recente avuto un ictus, è stato osservato un aumento dell'incidenza di sepsi con telmisartan rispetto al placebo, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (IC 95% 1,00-2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi è stata superiore nei pazienti in trattamento con telmisartan (0,33%) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16%) [RR 2,07 (IC 95% 1,14-3,76)]. L'aumento dell'incidenza di sepsi osservato in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale oppure può essere correlato a un meccanismo attualmente sconosciuto.

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 patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. Per informazioni più dettagliate vedere sopra sotto il paragrafo "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 iperpotassiemia, 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 di 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 eventi 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 (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di telmisartan 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 ≥ 20 kg e ≤ 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 era stata studiata negli adulti. Dopo aggiustamento in relazione agli effetti legati all'età del gruppo le variazioni medie della pressione arteriosa sistolica (PAS) dal valore basale (obiettivo primario) sono state pari a -14,5 (1,7) mm Hg nel gruppo con telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg nel gruppo con telmisartan 1 mg/kg e di -6,0 (2,4) nel gruppo con placebo. Le variazioni dal valore basale della pressione arteriosa diastolica (PAD), aggiustate, sono state pari a -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg e -3,5 (2,1) mm Hg rispettivamente. La variazione era dose-dipendente. I dati di sicurezza da questo studio 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.

Un 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 quantità assorbita sia variabile. La biodisponibilità media assoluta di telmisartan è del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo ($AUC_{0-\infty}$) di telmisartan varia approssimativamente tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19% (dose di 160 mg). Entro le 3 ore successive alla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili, che telmisartan venga assunto a digiuno o con del cibo.

Linearità/non-linearità

Non si prevede che la lieve riduzione dell'AUC provochi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non esiste alcuna relazione lineare tra le dosi e i livelli plasmatici. A dosaggi superiori a 40 mg la C_{max} e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale.

Distribuzione

Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (>99,5%), principalmente all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{dss}) è di circa 500 l.

Biotrasformazione

Telmisartan viene metabolizzato mediante coniugazione a glucuronide della sostanza originaria. Non è stata dimostrata alcuna attività farmacologica per il coniugato.

Eliminazione

Telmisartan è caratterizzato da una farmacocinetica di decadimento bi-esponenziale, con un'emivita terminale di eliminazione >20 ore. La concentrazione plasmatica massima, (C_{max}), e, in misura minore, l'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) aumentano in modo non proporzionale rispetto alla dose. Quando telmisartan viene assunto alle dosi raccomandate non esistono prove di un accumulo clinicamente rilevante. Le concentrazioni plasmatiche sono state superiori nelle donne rispetto agli uomini, senza tuttavia alcuna influenza rilevante sull'efficacia.

In seguito alla somministrazione orale (ed endovenosa), telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, principalmente in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è <1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (circa 1000 ml/min) rispetto al flusso plasmatico epatico (circa 1500 ml/min).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di due dosaggi 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 consistenti 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: nelle donne C_{max} e AUC sono state rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Anziani

La farmacocinetica di telmisartan non differisce tra gli anziani e i pazienti 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 sottoposti a dialisi sono state osservate concentrazioni plasmatiche inferiori. Nei pazienti affetti da insufficienza renale telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche e non può essere eliminato con la dialisi. Nei pazienti con compromissione renale l'emivita di eliminazione non varia.

Compromissione epatica

Gli studi di farmacocinetica condotti su pazienti con compromissione epatica hanno mostrato 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 terapeutico clinico hanno causato negli animali normotesi una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni dell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatinemia), oltre a un aumento della potassemia. Nel cane sono state osservate dilatazione e 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, già noti negli studi preclinici condotti sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sono stati evitati mediante la somministrazione di integratori di soluzioni di cloruro di sodio orali.

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

Non è stata rilevata alcuna prova evidente di effetti teratogeni, tuttavia a livelli di dosaggio tossici di telmisartan è stato osservato un effetto sullo sviluppo postnatale della prole, come minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Non è emersa alcuna prova di mutagenicità e di relativa attività clastogena negli studi *in vitro* né alcuna evidenza di carcinogenicità nel ratto e nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossido di sodio
Meglumina
Povidone K25
Lattosio monoidrato
Povidone
Crosopovidone
Lattosio anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Alu//Alu contenenti 14, 28, 56, 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

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

Sandoz Spa
Largo U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"20 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926014
"20 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926026
"20 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926038
"20 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926040
"40 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926053
"40 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926065
"40 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926077
"40 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926089
"80 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926091
"80 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926103
"80 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926115
"80 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 040926127

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Aprile 2013

Data del rinnovo più recente: Marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO