

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse
Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg compresse
Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse>

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio monoidrato.

<Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg compresse>

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 100.0 mg di lattosio monoidrato.

<Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse>

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 100.0 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse>

Compresse rosse e bianche/biancastre, di forma ovale, non rivestite, biconvesse, a due strati, con impresso "TH1M" sul lato rosso e lisce sull'altro lato. Lo strato di colore bianco/biancastro può occasionalmente contenere macchioline o puntini rossi. Le dimensioni della compressa sono di circa 7 millimetri x 14 mm.

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg compresse>

Compresse rosse e bianche/biancastre, di forma oblunga, non rivestite, biconvesse, a due strati, con impresso "TH2M" sul lato rosso e lisce sull'altro lato. Lo strato di colore bianco/biancastro può occasionalmente contenere macchioline o puntini rossi. Le dimensioni della compressa sono di circa 8 millimetri x 16 mm.

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse>

Compresse gialle e e bianche/biancastre, di forma oblunga, non rivestite, biconvesse, a due strati, con impresso "TH3M" sul lato giallo e lisce sull'altro lato. Lo strato di colore bianco/biancastro può occasionalmente contenere macchioline o puntini gialli. Le dimensioni della compressa sono di circa 8 millimetri x 16 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse>

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan, associazione a dose fissa (40 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan in monoterapia.

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg compresse>

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan, associazione a dose fissa (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan in monoterapia.

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse >

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan, associazione a dose fissa, (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg o negli adulti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda una titolazione individuale della dose di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione a dose fissa.

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse >

- Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan 40 mg compresse
- Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan 80 mg compresse

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg compresse >

- Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan 40 mg compresse
- Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan 80 mg compresse

< Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse >

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg o ai pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan è anche disponibile nei dosaggi 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg.

Popolazioni speciali

Pazienti con danno renale

Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata la dose non deve essere maggiore di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan non è indicato in pazienti con grave compromissione epatica. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica ridotta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Documento reso disponibile da AIFA il 28/02/2021

Esclusa dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (l'idroclorotiazide è una sostanza sulfonamide derivata).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Grave compromissione epatica.
- Grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (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 non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamento antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con 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/idroclorotiazide non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni delle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, telmisartan/idroclorotiazide deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica ridotta o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di telmisartan/idroclorotiazide in pazienti con compromissione epatica.

Ipertensione renovascolare

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

Danno renale e trapianto renale

Telmisartan/idroclorotiazide non deve essere utilizzato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non esiste

alcuna esperienza sulla somministrazione di telmisartan/idroclorotiazide in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con telmisartan/idroclorotiazide in pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta può verificarsi azotemia associata ai diuretici tiazidici.

Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, può insorgere ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di telmisartan/idroclorotiazide.

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

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

Se la terapia con il 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 dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

L'uso di telmisartan in associazione con aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o danno renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad 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 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'utilizzo di telmisartan/idroclorotiazide non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici ed in trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; può essere richiesto un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici, un diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto.

In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Come per tutti i pazienti sottoposti a terapia diuretica, deve essere effettuato ad intervalli adeguati il controllo periodico degli elettroliti sierici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idro-elettrolitico (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi dello squilibrio idro-elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

Ipokaliemia

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) da parte del componente telmisartan contenuto in telmisartan/idroclorotiazide, può verificarsi iperkaliemia. Sebbene non sia stata documentata iperkaliemia clinicamente significativa associata all'uso di telmisartan/idroclorotiazide, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con telmisartan/idroclorotiazide Mylan (vedere paragrafo 4.5).

Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che telmisartan/idroclorotiazide riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. I diuretici tiazidici devono essere interrotti prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

Ipomagnesemia

È stato dimostrato che i diuretici tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, determinando ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio Monoidrato

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

Differenze etniche

Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri, forse a causa di una maggiore prevalenza di stati caratterizzati da un basso livello di renina nella popolazione nera ipertesa.

Altro

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Generale

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con tale anamnesi.

Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata segnalata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati segnalati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere il trattamento con il diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Miopia e glaucoma ad angolo chiuso acuti

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere l'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario prendere in considerazione dei trattamenti medici o chirurgici immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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 insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedi paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

L'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o danno renale ($VFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati segnalati durante la somministrazione contemporanea di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Sono stati segnalati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (incluso telmisartan/idroclorotiazide). La co-somministrazione di litio e telmisartan/idroclorotiazide non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione si rivelasse essenziale, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipopotassiemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G

sodica, acido salicilico e derivati).

Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperkaliemia (ad es. ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica)

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, è consigliato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico

Si raccomandano il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan è somministrato con questi medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, cyamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da digitale (vedere paragrafo 4.4).

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.

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi.

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata alla idroclorotiazide.

Resine colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei

diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come 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 combinazione deve essere somministrata 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'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Amine pressorie (ad es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina)

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa di una ridotta escrezione. Qualora debbano essere prescritti integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio dello stesso aggiustato di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

Agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperiden) possono incrementare la biodisponibilità dei

diuretici simil-tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

Amantadina

I tiazidici possono aumentare il rischio di eventi avversi causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Sulla base delle loro proprietà farmacologiche ci si può aspettare 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Non vi sono dati adeguati sull'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato 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, simili rischi possono esistere anche per questa classe di farmaci. 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 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).

Nel caso in cui si sia verificata un'esposizione ad 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).

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan durante l'allattamento, Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 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 e prematuri.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan durante l'allattamento non è raccomandato. Se Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan viene utilizzato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

Fertilità

Negli studi preclinici, non sono stati osservati effetti di telmisartan e idroclorotiazide 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 in considerazione che con la terapia antipertensiva, quale Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan, possono occasionalmente verificarsi vertigini o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente segnalata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan/idroclorotiazide è risultata confrontabile a quella segnalata con telmisartan in monoterapia, in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1.471 pazienti randomizzati per ricevere telmisartan e idroclorotiazide (835) o telmisartan in monoterapia (636). Non è stata stabilita una relazione tra le reazioni avverse e la dose e il genere, l'età o la razza dei pazienti.

< Solo Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse >

L'incidenza complessiva ed il quadro delle reazioni avverse segnalate con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg sono risultati confrontabili con quelli segnalati con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg. Non è stata stabilita una correlazione tra la dose e le reazioni avverse né tra queste e il sesso, l'età o la razza dei pazienti.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ($p \leq 0,05$) con telmisartan e idroclorotiazide rispetto al placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Durante il trattamento con telmisartan/idroclorotiazide possono verificarsi reazioni avverse note per ciascuno dei singoli componenti somministrato in monoterapia, ma che non sono state osservate nel corso degli studi clinici.

Le reazioni avverse sono state classificate in base alla 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Infezioni e infestazioni

Raro:

Bronchite, faringite, sinusite

Disturbi del sistema immunitario

Raro:

Esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico¹

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune:
Raro:

Ipokaliemia
Iperuricemia, iponatremia

Distu

r
b
i
p
s
i
c
h
i
a
t
r
i
c
i
N
o
n
c
o
m
u
n
e
:
R
a
r
o
:

Ansia
Depressio
ne

Patol
ogie
del
siste
ma
nervo
so

une:
Raro:

C
o
m
u
n
e
:
N
o
n

c
o
m

C S I	bi de l so nn o	Di ar re a, bo cc	a secca, flatulenza Dolore addominal e, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite
	<u>Patologie dell'occhio</u> Raro: Disturbo della vista, visione offuscata		<u>Patologie epatobiliari</u> Funzionalità epatica anormale/patologia epatica ²
	<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u> Non comune: Vertigini		<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u> Angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria
	<u>Patologie cardiache</u> Non comune: Tachicardia, aritmia		<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u> Non comu ne:
	<u>Patologie vascolari</u> Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica	Raro:	Dolore dorsale, spasmi muscolari , mialgia Artralgia, crampi muscolari , dolore agli arti
	<u>Patolog ie respira torie, toracic he e medias tiniche</u> N o n co m u n e: R ar o:	Dispnea Distress respirat orio (inclusi polmoni te ed edema polmon are)	<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u> Non comune: Disfunzione erettile
			<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u> Non co mu ne: Rar o:
P N o n c o	mune : Raro:	<u>Esam i d i a g n o s</u>	<u>tici</u> No n co mu ne: Rar o:
14			14

A
A

Agenzia Italiana del Farmaco

- 1: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione
- 2: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Le reazioni avverse precedentemente segnalate con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan:

Le reazioni avverse si sono verificate con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e nei pazienti trattati con telmisartan.

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse segnalate con telmisartan (41,4%) è stata solitamente confrontabile a quella riportata con il placebo (43,9%) nel corso di studi controllati. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di età pari o superiore a 50 anni ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Infezioni e infestazioni

Non comune:

Infezioni delle vie respiratorie superiori, infezione delle vie urinarie inclusa cistite
Sepsi anche con esito fatale³

Raro:

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune:

Anemia
Eosinofilia, trombocitopenia

Raro:

Disturbi del sistema immunitario

Raro:

Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune:

Iperkaliemia
Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Raro:

Patologie cardiache

Non comune:

Bradycardia

Patologie del sistema nervoso

Raro:

Sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune:

Tosse
Malattia polmonare interstiziale³

Molto raro:

Patologie gastrointestinali

Raro:

Fastidio allo stomaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro:

Eczema, eruzione da farmaci,

eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro:

Artrosi, dolore tendineo

Patologie renali e urinarie

Non comune:

Danno renale (inclusa insufficienza renale acuta)

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune:

Astenia

Esami diagnostici

Raro:

Diminuzione dell'emoglobina

3: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "*Descrizione delle reazioni avverse selezionate*"

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che può portare a squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse di frequenza non nota segnalate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia includono:

Infezioni e infestazioni

Non nota:

Scialoadenite

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota:

Anemia aplastica, anemia emolitica, insufficienza midollare, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Non nota:

Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Patologie endocrine

Non nota:
controllato

Diabete mellito non adeguatamente

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota:

Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia

Disturbi psichiatrici

Non nota:

Irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Non nota:

Confusione della mente

Patologie dell'occhio

Non nota:

Xantopsia, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie vascolari

Non nota:

Vasculite necrotizzante

Patologie gastrointestinali

Non nota:

Pancreatite, fastidio allo stomaco

Patologie epatobiliari

Non nota:

Ittero epatocellulare, ittero colestatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota:

Sindrome simil-lupoide, reazioni di

fotosensibilità, vasculite cutanea,
necrosi

Agenzia Italiana del Farmaco

tossica epidermica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: Debolezza

Patologie renali e urinarie

Non nota: Nefrite interstiziale,
disfunzione renale,
glicosuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: Piressia

Esami diagnostici

Non nota: Aumento dei trigliceridi

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Funzione epatica anormale / patologia epatica

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

Sepsi

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

Malattia polmonare interstiziale

Sono stati segnalati 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 [completare con i dati nazionali del sistema nazionale di segnalazione].

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. Non è stata stabilita la quantità dell'idroclorotiazide che viene rimossa dall'emodialisi.

Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati segnalati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato alla deplezione di

elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e ad ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

Trattamento

Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato 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 controllati frequentemente. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA07.

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi componenti esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati in monoterapia. Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan una volta al giorno produce riduzioni efficaci e graduali della pressione sanguigna in tutto l'intervallo di dose terapeutica.

Telmisartan è un antagonista specifico del recettore dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT1) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT1, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT1. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT1. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT2 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. I livelli plasmatici di aldosterone sono diminuiti dal telmisartan. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chinasasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, 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.

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione della pressione sanguigna si ottiene generalmente dopo 4-8

settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo persiste costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni effettuate al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce sia la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. 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).

<Solo Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse>
In uno studio clinico controllato in doppio cieco (n=687 pazienti valutati per l'efficacia) effettuato in soggetti non rispondenti all'associazione 80 mg/12,5 mg, è stato dimostrato un effetto aggiuntivo di riduzione della pressione con l'associazione 80 mg/25 mg rispetto al trattamento continuato con l'associazione 80 mg/12,5 mg, pari a 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) (differenza nelle variazioni medie rispetto ai valori basali). In uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg, la pressione sanguigna è ulteriormente diminuita (riduzione totale di 11,5/9,9 mm Hg (PAS/PAD)). In un'analisi combinata di due studi clinici simili della durata di 8 settimane in doppio cieco controllati con placebo verso valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (n=2121 pazienti valutati per efficacia) è stato dimostrato un effetto di riduzione della pressione significativamente maggiore di 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) (differenza nelle variazioni medie rispetto ai valori basali, rispettivamente) in favore dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg.

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.

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 negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antiipertensivi.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70% verso 0,49% [RR 1,43 (95% intervallo di confidenza 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 (95% intervallo di confidenza 1,14 - 3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Gli effetti della associazione fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità

e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

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. 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, lesione renale acuta 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 a una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito tipo 2 e malattia renale cronica, malattie cardiovascolari, 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 gravi di interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi tubolari renali di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduzioni del potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. L'effetto diuretico dell'idroclorotiazide si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Gli effetti della associazione fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non sembra influenzare la farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento

Telmisartan:

In seguito a somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è stata rispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) di circa il 6% con la compressa da 40 mg e di circa il 19% dopo una dose da 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato per via orale non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160 mg con incrementi delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) più che proporzionali all'aumentare della dose. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide:

In seguito a somministrazione orale di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan le concentrazioni massime di idroclorotiazide sono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di idroclorotiazide la biodisponibilità assoluta è stata di circa il 60%.

Distribuzione

Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tissutale.

Idroclorotiazide si lega per il 68% alle proteine plasmatiche e il suo volume apparente di distribuzione è 0,83-1,14 l/kg.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione che forma un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto originario è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo. Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ^{14}C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: In seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con ^{14}C la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore.

L'idroclorotiazide è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce tra i pazienti anziani e i soggetti di età inferiore a 65 anni.

Genere

Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta della pressione sanguigna o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è necessario un aggiustamento posologico. C'è stata una tendenza a concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide più elevate nelle donne che nei soggetti di sesso maschile. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Danno renale

L'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Sulla base di una modesta esperienza in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min) non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con funzionalità renale ridotta. Il telmisartan non viene rimosso dal sangue mediante emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta la velocità di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica

Studi di farmacocinetica in 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

<Solo Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse e Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg compresse>

Negli studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

<Solo Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse>

Non sono stati effettuati ulteriori studi preclinici con l'associazione a dose fissa 80 mg/25 mg. Precedenti studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato

ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumentata attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi salini orali e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

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

Il telmisartan non ha mostrato evidenza di mutagenicità, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo con l'idroclorotiazide non ha mostrato l'esistenza di una correlazione tra il suo uso e l'aumento di neoplasie. Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

<Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse>

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Mannitolo
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone (K30)
Ferro ossido rosso (E172)
Sodio idrossido
Sodio amido glicolato (Tipo A)

<Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/12,5 mg compresse>

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Amido di mais
Mannitolo
Meglumina
Cellulosa microcristallina
Povidone (K30)
Sodio idrossido
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Ferro ossido rosso (E172)

<Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan 80 mg/25 mg compresse>

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Amido di mais

Mannitolo

Meglumina

Cellulosa microcristallina

Povidone (K30)

Ferro ossido rosso (E172)

Sodio idrossido

Sodio amido glicolato (Tipo A)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità

3 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura del flacone

3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister comprendente pellicola di OPA/Al/PVC su un lato e un foglio di alluminio duro temperato rivestiti con lacca termosaldante sull'altro lato. I blister sono imballati in scatole di cartone contenenti 14, 28, (28 x 1), 30, (30 x 1), 56, (56 x 1), 90, (90 x 1), 98, (98 x 1) e 100 compresse.

Confezioni in flacone comprendenti un flacone bianco in polietilene ad alta densità (HDPE):

- con un tappo a vite in polipropilene bianco opaco (PP), con essiccante integrato, confezionato in una scatola di cartone contenente 14, 28, 56 e 98 compresse.
- contenenti un sacchetto essiccante e un tappo a vite in polipropilene bianco opaco (PP), confezionato in una scatola di cartone contenente 500 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

AIC n. 042468013 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468025 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468037 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 28x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468049 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468052 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468064 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468076 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 56x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468088 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468090 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 90x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468102 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468114 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 98x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468126 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 14 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468138 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 28 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468140 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 56 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468153 - " 40 Mg/12,5 Mg Compresse " 98 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468165 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468177 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468189 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 28x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468191 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468203 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468215 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468227 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 56x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468239 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468241 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 90x1 Compresse In

Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468254 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468266 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 98x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468278 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 14 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468280 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 28 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468292 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 56 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468304 - " 80 Mg/12,5 Mg Compresse " 98 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468316 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468328 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468330 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 28x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468342 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468355 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 30x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468367 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468379 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 56x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468381 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468393 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 90x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468405 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468417 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 98x1 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468429 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 14 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468431 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 28 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468443 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 56 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468456 - " 80 Mg/25 Mg Compresse " 98 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468468 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468470 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468482 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc
AIC n. 042468494 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 500 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468506 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 500 Compresse In Flacone Hdpe
AIC n. 042468518 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 500 Compresse In Flacone Hdpe

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco