

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 40/12,5 mg compresse

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 80/12,5 mg compresse

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 80/25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 40 mg/12,5 mg compresse sono compresse bianche o quasi bianche, 6,55x13,6 mm, di forma ovale e biconvesse, con impresso "TH" su un lato.

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 80 mg/12,5 mg compresse sono compresse bianche o quasi bianche, 9,0x17,0 mm, a forma di capsula, con impresso "TH 12.5" su entrambi i lati.

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 80 mg/25 mg compresse sono compresse bianche o quasi bianche, 9,0x17,0 mm, di forma ovale e biconvesse, con impresso "TH" su un lato e "25" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

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

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

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma associazione a dose fissa (80 mg di telmisartan/25 mg di idroclorotiazide) è indicata negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) o nei pazienti 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 Pharma deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda una titolazione individuale della dose di ciascun componente prima di passare all'associazione a dose fissa. Se clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

[40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg:]

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

[80 mg/25 mg:]

- Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno a pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione arteriosa con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 80 mg/12,5 mg o ai pazienti precedentemente stabilizzati con telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

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

### *Popolazioni speciali*

#### Pazienti con danno renale

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

L'uso concomitante di telmisartan con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 Pharma 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma non è indicato nei pazienti con grave compromissione epatica. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

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

Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide-derivate (poiché 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).
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, 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 a trattamenti 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 immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

##### Compromissione epatica

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 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 e Idroclorotiazide Mylan Pharma deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica ridotta o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono precipitare il coma epatico. Non c'è esperienza clinica con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 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 medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

##### Danno renale e trapianto renale

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 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, pertanto si raccomanda il controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. In 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 e Idroclorotiazide Mylan Pharma.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, 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 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 e Idroclorotiazide Mylan Pharma non è raccomandato.

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

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

#### 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 deve essere preso in considerazione il controllo del glucosio nel sangue; può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici un diabete mellito latente può divenire 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 Pharma sono stati riferiti effetti minimi o nulli. In alcuni pazienti in terapia con i tiazidici si possono verificare 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, compresa 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 di 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, in pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, in pazienti che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico ACTH (vedere paragrafo 4.5).

##### - Iperkaliemia

Vicerversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) da parte del componente telmisartan di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma, 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 i sostituti del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma (vedere paragrafo 4.5).

##### - Iponatriemia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma riduca o prevenga l'iponatriemia indotta da diuretici. Il deficit di cloruri è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

##### - Ipercalcemia

I tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento intermittente e lieve dei livelli di calcio sierico in assenza di disordini noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di un iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere interrotti prima

di eseguire i test per la funzionalità paratiroidea.

- Ipomagnesiemia

È stato dimostrato che i tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può causare ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.5).

#### Differenze etniche

Come per 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 riduzione della pressione sanguigna in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

#### Aspetti generali:

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichi in pazienti con tale anamnesi. Con l'uso dei diuretici tiazidici, inclusa idroclorotiazide, è stata segnalata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati segnalati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere la terapia. 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.

#### Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta della diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e tipicamente si verificano entro ore fino a settimane dopo l'inizio della terapia con il farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere l'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario prendere in considerazione trattamenti medici o chirurgici tempestivi 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 ai sulfonamidici o alla penicillina.

#### Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

#### Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di

idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

#### Eccipienti:

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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).

#### Litio

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

Medicinali associati a perdita di potassio e ipokaliemia (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 o altri medicinali quali 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 con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei medicinali sopra indicati può portare ad aumenti del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomandano un monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma è somministrato con medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico (es. glicosidi digitalici, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (compresi alcuni aritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- Antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- Antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazine, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, supliride, sultopiride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- Altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastin, pentamidine, sparfloxacin, terfenadina, vincamina IV)

#### Glicosidi digitalici

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 aumenti medi della concentrazione plasmatica massima (49%) e della concentrazione minima (20%) di digossina. Quando si inizia, aggiustando la dose e interrompendo il telmisartan, monitorare i livelli di digossina per mantenerli all'interno del range terapeutico.

#### Altri agenti antipertensivi

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

#### Medicinali antidiabetici (agenti orali e insulina)

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

#### Metformina

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

#### Resine colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è compromesso dalla presenza di resine a scambio anionico.

#### Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori della 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 (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può risultare in 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 la funzione renale deve essere monitorata dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

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

#### Amine pressorie (es. noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

#### Miorilassanti, non depolarizzanti (es. tubocurarina)

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

#### Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (ad es. probenecid, sulfipirazione e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazione.

La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

#### Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli di calcio sierico a causa di una ridotta escrezione. Qualora debbano essere prescritti integratori di calcio, o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli di calcio sierico devono essere monitorati ed il dosaggio del calcio aggiustato di conseguenza.

#### Beta-bloccanti e diazossido

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

Gli agenti anticolinergici (ad es. atropina, biperidena) possono incrementare la biodisponibilità dei diuretici simil tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

#### Amantadina

I tiazidi possono aumentare il rischio di affetti avversi causati dall'amantadina.

#### Agenti citotossici (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 Pharma nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito all'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 un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata 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 umana (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 agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno 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 può causare effetti fetali e neonatali quali ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o preclampsia a causa del rischio di ridotto volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un 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 in cui nessun altro trattamento può essere usato.

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma durante l'allattamento, Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma non è raccomandato e sono da preferirsi 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 Pharma durante l'allattamento non è raccomandato. Se Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma viene usato 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**

Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 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 ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) può verificarsi angioedema grave.

##### [40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg:]

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse segnalate con telmisartan/idroclorotiazide è risultata confrontabile a quella segnalata con telmisartan in monoterapia in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1471 pazienti randomizzati a ricevere telmisartan + idroclorotiazide (835) o telmisartan da solo (636). Non è stata stabilita una relazione tra la dose e le reazioni avverse né tra queste e il sesso, l'età o l'origine etnica dei pazienti.

##### [80 mg/25 mg:]

L'incidenza complessiva e il pattern delle reazioni avverse segnalate con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg è stata confrontabile a quella segnalata con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg. Non è stata stabilita una correlazione degli effetti indesiderati con la dose gli studi non hanno mostrato alcuna correlazione al sesso, all'età o alla 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 più idroclorotiazide rispetto al placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Durante il trattamento con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma 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 secondo la 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 ed infestazioni

Raro: Bronchite, faringite, sinusite

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico<sup>1</sup>

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Ipokaliemia

Raro: Iperuricemia, iponatriemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansia

Raro: Depressione

Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Non comune: Sincope, parestesia

Raro: Insonnia, disturbi del sonno

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi della vista, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigine

Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, aritmie

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea

Raro: Distress respiratorio (inclusi polmonite e edema polmonare)

Patologie gastrointestinali

Non comune: Diarrea, bocca secca, flatulenza

Raro: Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite

Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica anormale/patologia epatica<sup>2</sup>

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore dorsale, spasmi muscolari, mialgia

Raro: Artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico

Raro: Malattia simil-influenzale, dolore

#### Esami diagnostici

Non comune: Aumento di acido urico nel sangue

Raro: Aumento della creatinina nel sangue, aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, aumento degli enzimi epatici

1: Sulla base dell'esperienza post-marketing.

2: Per ulteriore descrizione, vedere il 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 Pharma, anche se non sono state 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 con placebo. 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 ai 50 anni ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

#### Infezioni ed infestazioni:

Non comune: Infezione delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite

Raro: Sepsis incluso esito fatale<sup>3</sup>

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia

Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Raro: Ipoglicemia (nei pazienti diabetici)

#### Patologie del sistema nervoso

Raro: Sonnolenza

#### Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Tosse

Molto raro: Malattia polmonare interstiziale<sup>3</sup>

#### Patologie gastrointestinali

Raro: Fastidio allo stomaco

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Eczema, eruzione da farmaco, 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)

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

Raro: Trombocitopenia (talvolta associata a porpora)

Non nota: Anemia aplastica, anemia emolitica, insufficienza midollare, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Patologie endocrine

Non nota: Diabete mellito non adeguatamente controllato

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Ipomagnesemia

Raro: Ipercalcemia

Molto raro: Alcalosi ipocloremica

Non nota: Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia

Disturbi psichiatrici

Non nota: Irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Raro: Cefalea

Non nota: Stordimento

Patologie dell'occhio

Non nota: Xantopsia, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale

Patologie vascolari

Non nota: Vasculite necrotizzante

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro:      Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)

#### Patologie gastrointestinali

Comune:          Nausea

Non nota:        Pancreatite, disturbo gastrico

#### 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 epidermica tossica, eritema multiforme

#### 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:        Trigliceridi aumentati

#### Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non nota: cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

*Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

#### Funzione epatica anormale / patologia epatica

La maggior parte dei casi di funzione epatica anormale / patologia epatica registrati successivamente alla commercializzazione con telmisartan 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'augmentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto al 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.

#### Cancro cutaneo non melanoma

sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### 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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

## 4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio nell'uomo con telmisartan sono limitate. Non è stata stabilita la quantità di 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 a deplezione elettrolitica (ipokaliemia, ipocloremia) e ad ipovolemia, causata da eccessiva diuresi. I segni e i sintomi più comuni del sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può causare spasmi muscolari e/o accentuare le aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni medicinali antiaritmici.

### Trattamento

Telmisartan non viene rimosso per 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 Pharma 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 ha un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati da soli. Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma una volta al giorno produce riduzioni efficaci e graduali della pressione arteriosa in tutto l'intervallo di dose terapeutica.

### Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista specifico del recettore dell'angiotensina II, sottotipo 1 (AT) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. 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 (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

Una dose di 80 mg di telmisartan somministrata a volontari sani inibisce quasi completamente l'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si mantiene per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antiipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione

di sodio e di cloro in quantità quasi equivalenti. L'effetto diuretico dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la cosomministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l'idroclorotiazide, l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'attività antipertensiva 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 contro placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80 % dopo dosi di 40 mg e 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce sia la pressione 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).

#### [80 mg/25 mg:]

In uno studio clinico controllato in doppio cieco (n=687 pazienti valutati per efficacia) in soggetti che non rispondevano all'associazione 80 mg/12,5 mg, è stato dimostrato un effetto aggiuntivo di riduzione della pressione sanguigna 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 nei cambiamenti delle medie aggiustata rispetto al basale). In uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg, la pressione sanguigna si è ulteriormente ridotta (con una 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 vs. valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (n=2121 pazienti valutati per efficacia) è stata dimostrata un effetto di riduzione della pressione sanguigna significativamente maggiore di 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) (differenza nei cambiamenti delle medie aggiustata rispetto al basale, 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 comportare un effetto rebound.

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

#### Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, di ramipril e dell'associazione di telmisartan e ramipril sugli outcome cardiovascolari in 25620 pazienti di almeno 55 anni di età con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, arteriopatia periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad un'evidenza di danno degli organi bersaglio (ad es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

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

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint composito primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è stata simile nei gruppi di telmisartan (16,7 %) e ramipril (16,5 %). L'hazard ratio per telmisartan verso ramipril è stato 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (non inferiorità) = 0,0019 con un margine di 1,13). L'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata dell'11,6 % e dell'11,8 % nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril rispettivamente.

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

TRANSCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-I, con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET, a ricevere telmisartan 80 mg (n=2954) o placebo (n=2972), entrambi somministrati in aggiunta ad una terapia standard. La durata media del follow up è stata di 4 anni e 8 mesi. Non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint composito primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) [15,7 % nel gruppo di telmisartan e 17,0 % nel gruppo del placebo con un hazard ratio di 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. E' stato evidenziato un beneficio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint composito secondario prespecificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Non vi è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Nei pazienti trattati con telmisartan sono stati riportati meno frequentemente tosse e angioedema rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

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

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata notata un'umentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto al placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (intervallo di confidenza 95% 1,00 - 2,06)]; l'incidenza di casi di sepsi fatali era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33 %) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16 %) [RR 2,07 (intervallo di confidenza 95% 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 di telmisartan sulla mortalità e la 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 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.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Gli effetti dell'associazione a dose fissa di telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

#### Cancro cutaneo non melanoma

sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Telmisartan e Idroclorotiazide Mylan Pharma in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

#### Assorbimento

Telmisartan: In seguito a somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan vengono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta del telmisartan a dosi di 40 mg e 160 mg è stata rispettivamente del 42% e 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. Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un

pasto. Non si prevede che la piccola riduzione dell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma. Idroclorotiazide: In seguito a somministrazione orale di telmisartan/idroclorotiazide le concentrazioni massime di idroclorotiazide vengono 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

Il 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.

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

#### Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione a formare 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 <sup>14</sup>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 viene metabolizzata nell'uomo.

#### Eliminazione

Telmisartan: In seguito a somministrazione endovenosa o orale di telmisartan marcato con <sup>14</sup>C la maggior parte della dose somministrata (<97%) è stata eliminata nelle feci tramite escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1500 ml/min.

L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore.

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

#### Linearità/Non linearità

Telmisartan: La farmacocinetica di telmisartan somministrato per via orale non è lineare nell'intervallo di dosi da 20 a 160 mg, con aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche (C<sub>max</sub> e AUC) all'aumentare delle dosi.

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

#### 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 rispetto agli uomini. Tuttavia negli studi clinici non stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta della pressione arteriosa o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. C'è stata una tendenza a concentrazioni plasmatiche più elevate di idroclorotiazide nelle donne che nei soggetti di sesso maschile. Ciò non è considerato clinicamente rilevante.

#### Danno renale

L'escrezione renale non contribuisce alla clearance del 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 di circa 50 ml/min) non è necessario alcun 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 tipico su 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 di circa 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**

Negli studi preclinici di sicurezza eseguiti con la co-somministrazione di telmisartan e 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 delle due sostanze in monoterapia. I risultati tossicologici osservati non sembrano avere alcuna rilevanza per l'uso terapeutico nell'uomo.

#### **[80 mg/25 mg:]**

Non sono stati effettuati ulteriori studi preclinici con l'associazione a dose fissa da 80 mg/25 mg. Precedenti studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan e 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 delle due sostanze in monoterapia. I risultati tossicologici osservati non sembrano avere alcuna rilevanza per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sono stati: riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento dell'azoto ureico e della creatinina), aumentata attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari e lesioni della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potevano essere prevenute/migliorate con la somministrazione orale di integratori salini e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Questi risultati sono considerati come dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

Non sono state osservate evidenze di un chiaro effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo post-natale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Il telmisartan non ha mostrato evidenza di mutagenicità né di attività clastogenica rilevante negli studi *in vitro*, né di carcinogenicità nel ratto e nel topo. Studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o cancerogeni in alcuni modelli sperimentali.

Per il potenziale fetotossico dell'associazione di telmisartan/idroclorotiazide vedere il paragrafo 4.6.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio stearato (E470b)  
Potassio idrossido  
Meglumina  
Povidone  
Carbossimetilamido sodico (tipo A)  
Cellulosa microcristallina  
Mannitolo (E421)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

*[Per i blister Al/Al]*

3 anni

*[Per i blister Al/PVDC Tristar]*

1 anno

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*[Per i blister Al/Al:]*

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

*[Per i blister Al/PVDC Tristar]*

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al e blister Al/PVDC Tristar

Blister: 28 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

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

AIC n. 042974016 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al

**AIC n. 042974028 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Pvdc Tristar**

AIC n. 042974030 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al

AIC n. 042974042 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Pvdc Tristar

AIC n. 042974055 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al

AIC n. 042974067 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Pvdc Tristar

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

Giugno 2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO