RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TELMISARTAN CRINOS 20 mg compresse rivestite con film
TELMISARTAN CRINOS 40 mg compresse rivestite con film
TELMISARTAN CRINOS 80 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di telmisartan.
Eccipiente con effetto noto:
108,675 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan.
Eccipiente con effetto noto:
217,35 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan.
Eccipiente con effetto noto:
434,70 mg di lattosio (come lattosio monoidrato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compresse rivestite con film di forma circolare e di colore giallo con "20" impresso su di un lato e "T" impresso sull'altro.
Compresse rivestite con film di colore giallo con forma a capsula e con impresso "40" su di un lato e "T" sull'altro.
Compresse rivestite con film di colore giallo con forma a capsula e con impresso "80" su di un lato e "T" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Prevenzione cardiovascolare
Riduzione della morbilità cardiovascolare in pazienti con:
i) malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (anamnesi di coronaropatia, ictus o malattia arteriosa periferica) o
ii) diabete mellito di tipo 2 con danno documentato degli organi bersaglio.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'ipertensione essenziale:
La dose generalmente efficace è 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunto il controllo pressorio, la dose di telmisartan può essere aumentata fino ad un

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, il telmisartan può essere impiegato in associazione con diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide, con il quale è stato dimostrato un effetto additivo in termini di riduzione della pressione, con l'associazione a telmisartan. Qualora si prenda in considerazione un aumento di dose, si deve tenere presente che il massimo effetto antipertensivo si ottiene generalmente da quattro a otto settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

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

Popolazioni speciali:

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

Compromissione della funzionalità epatica: nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Persone anziane
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nelle persone anziane.

Popolazione pediatrica
L'uso di Telmisartan Crinos nei bambini con meno di 18 anni non è raccomandato a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione
Termisartan Crinos può essere assunto con o senza cibo.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Disturbi ostruttivi delle vie biliari
- Insufficienza epatica grave
- L'uso concomitante di Telmisartan Crinos 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^2) (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 ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 della funzionalità epatica
Telmisartan Crinos non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni alle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è principalmente eliminato nella bile. In questi pazienti per il telmisartan è prevedibile una clearance epatica ridotta. Telmisartan Crinos deve essere utilizzato solamente con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

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

Insufficienza renale e trapianto renale:
Quando Telmisartan Crinos è somministrato a pazienti con disfunzioni renali, si raccomanda il controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Telmisartan Crinos in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

Ipovolemia intravascolare:
Nei pazienti con deplezione di sodio e/o ipovolemia causata da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si potrebbe verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose di Telmisartan Crinos. Tali condizioni vanno corrette prima di iniziare il trattamento con Telmisartan Crinos Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Telmisartan Crinos.

Duplice 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 con 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 (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema, come telmisartan, è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si sconsiglia l'utilizzo del telmisartan.

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:
Come per tutti gli altri vasodilatatori, è necessaria particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica o mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici
In questi pazienti può manifestarsi ipoglicemia sotto trattamento con telmisartan. Pertanto deve essere considerato in questi pazienti un appropriato monitoraggio del glucosio ematico; quando indicato, potrebbe essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o antidiabetici.

Iperpotassiemia:
L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperpotassiemia.
Nelle persone anziane, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti, l'iperpotassiemia può essere fatale.
Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto tra il rischio e il beneficio.
I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperpotassiemia sono:
- Diabete mellito, compromissione renale, età (> 70 anni).
- Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperpotassiemia sono sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressori (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso).

Nei pazienti a rischio si raccomanda uno stretto controllo del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

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

Altro:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

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

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

<u>Uso concomitante non raccomandato</u>

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio
Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II come telmisartan, attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio possono causare un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipopotassiemia, essi devono essere somministrati con cautela e i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

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

<u>Uso concomitante che richiede cautela</u>

Farmaci antinfiammatori non steroidei
I FANS (cioè l'acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, COX-2-inibitori e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o persone anziane 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 insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto alle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

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

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

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche 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, stupefacenti o antidepressivi.

Corticosteroidi (per via sistemica)
Riduzione dell'effetto antipertensivo.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a 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 antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).

renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi esposizione a un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Telmisartan Crinos durante l'allattamento, l'uso di Telmisartan Crinos non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento a neonati e prematuri.

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

Non sono stati condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. In caso di guida di veicoli o di utilizzo di macchinari si deve comunque considerare la possibilità di occasionali capogiri o di sonnolenza in corso di trattamento antipertensivo.

4.8. Effetti indesiderati

L'incidenza complessiva degli eventi avversi riportati con telmisartan (41,4%) è stata solitamente confrontabile a quella segnalata con il placebo (43,9%) nel corso di studi clinici controllati, in pazienti trattati per l'ipertensione. L'incidenza degli eventi avversi non era associata alla dose e non era associata al sesso, all'età o alla razza dei pazienti.

Il profilo di sicurezza del telmisartan nei pazienti trattati per la riduzione della morbilità cardiovascolare era in linea con quello nei pazienti trattati per l'ipertensione.

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

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1000); molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Non comune:	Infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite, infezione del tratto urinario inclusa cistite
Raro:	Sepsi anche con esito fatale[1]

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune:	Anemia
Raro:	Eosinofilia, trombocitopenia

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).

Disturbi del sistema immunitario
Raro: Reazione anafilattica, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune: Iperpotassiemia
Raro: Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Disturbi psichiatrici
Non comune: Insonnia, depressione
Raro: Ansia

Patologie del sistema nervoso
Non comune: Sincope
Raro: Sonnolenza

Patologie dell'occhio
Raro: Disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comune: Vertigini

Patologie cardiache
Non comune: Bradicardia
Raro: Tachicardia

Patologie vascolari
Non comune: Ipotensione[2], ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: Dispnea, tosse
Molto raro: Malattia polmonare interstiziale[4]

Patologie gastrointestinali
Non comune: Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito
Raro: Secchezza delle fauci, disturbo gastrico

Patologie epatobiliari
Raro: Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico[3]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: Prurito, iperidrosi, eruzione cutanea
Raro: Angioedema (anche con esito fatale), eczema, eritema, orticaria, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune: Dolore alla schiena (ad es. sciatica), spasmi muscolari, mialgia
Raro: Artralgia, dolori alle estremità, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)

Patologie renali e urinarie
Non comune: Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune: Dolore toracico, astenia (debolezza)
Raro: Malattia simil-influenzale

Esami diagnostici
Non comune: Aumento della creatinina nel sangue
Raro: Calo dell'emoglobina, aumento di acido urico nel sangue, enzimi epatici aumentati, creatina fosfochinasi aumentata nel sangue

[1,2,3,4]: per ulteriori descrizioni, vedere sotto-paragrafo *"Descrizione di selezionate reazioni avverse"*

Descrizione di selezionate 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).

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

Funzionalità epatica anormale/disfunzione epatica
Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati molti casi di funzionalità epatica anormale/disfunzione epatica in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Malattia polmonare interstiziale
Durante l'esperienza post-marketing sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale in associazione temporanea con assunzione di telmisartan. Tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

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

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

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. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utile il carbone attivato. I livelli degli elettroliti sierici e della

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e i sali e i liquidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1. Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione:
Il telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT_1) specifico ed 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_1, responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT_1. Telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT_1. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT_2 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. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. 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.

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

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

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue nelle 24 ore della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto tra le concentrazioni minime e massime di telmisartan negli studi clinici controllati con placebo rimane costantemente superiore all'80% dopo una dose di 40 mg e 80 mg. C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono invece coerenti.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione arteriosa ritorna gradualmente ai valori preesistenti durante un periodo di diversi giorni, senza comportare un effetto di rimbalzo.

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

Prevenzione cardiovascolare
ONTARGET (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, ramipril e della associazione di telmisartan e ramipril sugli esiti cardiovascolari in 25.620 pazienti di almeno 55 anni di età con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, malattia arteriosa periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad 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 = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) o l'associazione di telmisartan 80 mg più ramipril 10 mg (n = 8.502) e seguiti per un periodo medio di osservazione di 4,5 anni.

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

Il telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril negli endpoint secondari pre-specificati 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 **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) che aveva valutato l'effetto del ramipril contro placebo.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 al placebo, 0,70% contro 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 associato ad un meccanismo attualmente non noto.

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di 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.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:
L’assorbimento del telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente circa del 50%. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell’area sotto la curva delle

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).

concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC0-∞) del telmisartan varia tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19% circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

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

Distribuzione:
Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (Vdss) è circa 500 litri.

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

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

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

Popolazioni speciali

Effetti legati al genere
Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne C_{max} e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

Persone anziane:
La farmacocinetica del telmisartan non differisce tra i persone anziane e i soggetti con meno di 65 anni.

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

Non vi è alcuna evidenza di un effetto teratogeno, ma studi preclinici hanno mostrato alcuni rischi potenziali di telmisartan nello sviluppo postnatale della prole quali minore peso corporeo, apertura ritardata degli occhi e mortalità più elevata.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

<u>Nucleo</u>
Sodio idrossido
Povidone (K-25)
Meglumina
Lattosio monoidrato
Crospovidone
Ferro ossido giallo (E172)
Magnesio stearato

<u>Rivestimento della compressa</u>
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol-400
Talco
Ferro ossido giallo (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/alluminio - Foglio di alluminio deformabile a freddo e foglio di alluminio temprato

Confezioni
Blister contenenti 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 o 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041184019 - 20 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184021 - 20 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184033 - 20 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184045 - 20 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184058 - 20 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184060 - 20 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184072 - 20 mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184084 - 20 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184096 - 40 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184108 - 40 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184110 - 40 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184122 - 40 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184134 - 40 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184146 - 40 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184159 - 40 mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184161 - 40 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184173 - 80 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184185 - 80 mg compresse rivestite con film, 15 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184197 - 80 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184209 - 80 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184211 - 80 mg compresse rivestite con film, 56 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184223 - 80 mg compresse rivestite con film, 60 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184235 - 80 mg compresse rivestite con film, 90 compresse in blister Al/Al
AIC n. 041184247 - 80 mg compresse rivestite con film, 98 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Giugno 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula 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).

Agenzia Italiana del Farmaco