

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan Ranbaxy 40 mg compresse

Telmisartan Ranbaxy 80 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg o 80 mg di telmisartan.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa da 40 mg contiene 174,64 mg di sorbitolo (E420).

Ogni compressa da 80 mg contiene 349,28 mg di sorbitolo (E420).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Telmisartan Ranbaxy 40 mg: compresse da biancastre a giallo chiaro, oblunghe, con impresso "T12" su di un lato e lisce sull'altro lato. Le compresse misurano circa 12,0 x 5,8 mm.

Telmisartan Ranbaxy 80 mg: compresse da biancastre a giallo chiaro, oblunghe, con impresso "T13" su di un lato e lisce sull'altro lato. Le compresse misurano circa 16,2 x 7,9 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

##### Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della morbilità cardiovascolare in pazienti adulti con:

- malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (anamnesi di coronaropatia, ictus o arteriopatia periferica) o
- diabete mellito di tipo 2 con danno documentato degli organi bersaglio (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Trattamento dell'ipertensione essenziale

La dose abituale generalmente efficace è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio da una 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 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 dosaggio, si deve tenere presente che il massimo effetto antipertensivo si ottiene generalmente da quattro a otto settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

#### Prevenzione cardiovascolare

La dose raccomandata è di 80 mg una volta al giorno. Non è noto se dosi di telmisartan inferiori a 80 mg siano efficaci nel ridurre la morbilità cardiovascolare.

Quando si inizia la terapia con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare, si raccomanda un attento monitoraggio della pressione arteriosa e, se appropriato, può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali che riducono la pressione arteriosa.

#### Popolazioni speciali

##### Pazienti con compromissione della funzionalità renale

L'esperienza in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale o in emodialisi è limitata. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale più bassa di 20 mg (vedere paragrafo 4.4).

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

##### Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Telmisartan è controindicato nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

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

##### Pazienti anziani

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

##### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Telmisartan Ranbaxy nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non è stata stabilita.

I dati correnti disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

#### Modo di somministrazione

Le compresse di Telmisartan Ranbaxy sono per somministrazione orale di una volta al giorno e devono essere assunte con del liquido, con o senza cibo.

#### *Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale*

A causa delle proprietà igroscopiche delle compresse, Telmisartan Ranbaxy deve essere tenuto nel blister sigillato. Le compresse devono essere rimosse dal blister immediatamente prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

### 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).
- Ostruzioni alle vie biliari.
- Compromissione della funzionalità epatica grave.

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Gravidanza

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

#### Compromissione della funzionalità epatica

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

#### Ipertensione renovascolare

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

#### Compromissione della funzionalità renale e trapianto renale

Quando telmisartan è somministrato a pazienti con compromissione della funzionalità renale, si raccomanda il controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. Non c'è esperienza riguardo la somministrazione di telmisartan 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, dieta con restrizione di sale, diarrea o vomito, si può verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose di telmisartan. Tali condizioni vanno corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con telmisartan.

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

#### Aldosteronismo primario

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

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

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

#### Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti può verificarsi ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto, in questi pazienti, deve essere considerato un appropriato monitoraggio della glicemia; quando indicato, può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina o di antidiabetici.

#### Iperkaliemia

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

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

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

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

- Diabete mellito, compromissione della funzionalità 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 iperkaliemia sono i sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina-II, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2), eparina, immunosoppressivi (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, rhabdmiolisi, trauma esteso).

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

#### Sorbitolo

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420). I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere Telmisartan Ranbaxy.

#### Differenze etniche

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

#### Altro

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

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

##### Digossina

Quando telmisartan è stato somministrato contemporaneamente a digossina, sono stati osservati aumenti medi del picco di concentrazione plasmatica di digossina (49%) e della concentrazione minima (20%). Quando si inizia, si aggiusta e si interrompe la somministrazione di telmisartan, monitorare i livelli di digossina in modo da mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

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

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

*Uso concomitante non raccomandato*

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

Gli antagonisti 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 salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia, devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

##### Litio

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

*Uso concomitante che richiede cautela*

##### Farmaci antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè l'acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina-II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina-II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la somministrazione concomitante deve essere effettuata con cautela, soprattutto agli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

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

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

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

*Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante*

#### Altri agenti antipertensivi

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina-II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, 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 alcool, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

#### Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

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

#### Gravidanza

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina-II 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 sufficienti sull'uso di telmisartan in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

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

Se dovesse verificarsi un'esposizione agli antagonisti del recettore dell'angiotensina-II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina-II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

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

## Fertilità

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che con la terapia antipertensiva come quella con Telmisartan Ranbaxy possono occasionalmente verificarsi capogiri e sonnolenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

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

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse segnalate con telmisartan è stata solitamente confrontabile a quella segnalata con il placebo (41,4 % vs 43,9 %) nel corso di studi clinici controllati, in pazienti trattati per l'ipertensione. L'incidenza delle reazioni avverse non era correlata alla dose e non mostrava alcuna correlazione con il sesso, l'età o l'etnia dei pazienti. Il profilo di sicurezza di 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 sono state raccolte dagli studi clinici controllati, effettuati in pazienti trattati per l'ipertensione e da segnalazioni successive alla commercializzazione. L'elenco comprende anche reazioni avverse gravi e reazioni avverse che hanno determinato 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.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

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

#### Infezioni e infestazioni

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

Raro: Sepsì incluso esito fatale<sup>1</sup>

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia

Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazione anafilattica, ipersensibilità

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Raro: Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia, depressione

Raro: Ansia

#### Patologie del sistema nervoso

Non comune: Sincope

Raro: Sonnolenza

#### Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi della vista

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

#### Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia

Raro: Tachicardia

#### Patologie vascolari

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

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, tosse

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

#### Patologie gastrointestinali

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

Raro: Secchezza della bocca, mal di stomaco, disgeusia

#### Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata/disturbi epatici<sup>3</sup>

#### 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: Mal di schiena (ad esempio 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

Non comune: Dolore toracico, astenia (debolezza)

Raro: Sintomi simil-influenzali

#### Esami diagnostici

Non comune: Aumento della creatinina nel sangue

Raro: Diminuzione dell'emoglobina, aumento di acido urico nel sangue, enzimi epatici aumentati, creatin-fosfochinasi aumentata nel sangue.

1, 2, 3, 4: per ulteriori descrizioni, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate".

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Sepsi

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

### Ipotensione

Questa reazione avversa al medicinale 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 alterata/disturbi epatici

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata/disturbi epatici segnalati successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

### Malattia polmonare interstiziale

Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia, non è stata stabilita un'associazione temporale.

## **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Le informazioni disponibili sul sovradosaggio nell'uomo sono limitate.

### Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di 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. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina dovrebbero essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente dovrebbe essere posto in posizione supina e sali e fluidi dovrebbero essere reintegrati rapidamente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo di azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) specifico ed efficace per via orale. Telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina-II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina-II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina-II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. 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 più di 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

### Efficacia clinica e sicurezza

#### Trattamento dell'ipertensione essenziale

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

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per più di 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 verso 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 consistenti.

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).

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 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, ramipril e della combinazione di telmisartan e ramipril sugli esiti cardiovascolari in 25.620 pazienti di almeno 55 anni di età con storia anamnesi di coronaropatia, ictus, attacco ischemico transitorio (TIA), arteriopatia periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno degli organi bersaglio (ad esempio retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria) che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

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

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint primario 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 telmisartan verso 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.

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 (noninferiorità) = 0,0004)], endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) che aveva valutato l'effetto di ramipril verso 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). È stato evidenziato il vantaggio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint secondario composito 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 segnalata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan e ramipril non ha aggiunto alcun beneficio rispetto a ramipril o telmisartan in monoterapia. La mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause sono state numericamente superiori con l'associazione. Inoltre, si è manifestata un'incidenza significativamente superiore di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio trattato con l'associazione. Pertanto l'uso di una 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 osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70 % verso 0,49 % [RR 1,43 (95 % IC 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 % IC 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.

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo (Per maggiori informazioni vedere paragrafo "Prevenzione cardiovascolare").

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di telmisartan nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non è stata stabilita.

Gli effetti della riduzione della pressione sanguigna di due dosi di telmisartan sono stati valutati in 76 pazienti ipertesi, in gran parte in sovrappeso di età compresa tra 6 e < 18 anni (peso corporeo tra  $\geq 20$  kg e  $\leq 120$  kg, una media di 74,6 kg), dopo l'assunzione di telmisartan 1mg/kg (n=29 pazienti trattati) o 2mg/kg (n=31 pazienti trattati) per un periodo di tempo di quattro settimane. Per inclusione, non è stata studiata la presenza di ipertensione secondaria. In alcuni dei pazienti studiati la dose utilizzata era più alta di quella raccomandata nel trattamento dell'ipertensione nella popolazione adulta, che raggiunge una dose giornaliera comparabile a 160 mg, testata negli adulti. Dopo l'aggiustamento della dose per gli effetti del gruppo di età, le variazioni medie di SBP al basale (obiettivo primario) sono state di -14,5 (1,7) mmHg nel gruppo di telmisartan 2mg/kg, di -9,7(1,7) mmHg nel gruppo di telmisartan 1mg/kg e di -6,0 (2,4) nel gruppo placebo. Le variazioni di DBP aggiustati al basale sono state rispettivamente di -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg e di -3,5 (2,1) mmHg. La variazione era dose-dipendente. I dati di sicurezza di questo studio nei pazienti di età compresa tra 6 e <18 anni è apparsa generalmente simile a quella osservata negli adulti. La sicurezza del trattamento a lungo termine nei bambini e negli adolescenti non è stata studiata.

Un aumento degli eosinofili riportati in questa popolazione di pazienti non è stato riscontrato negli adulti. Non sono noti il suo significato e la sua rilevanza clinica.

Questi dati clinici non permettono di portare a conclusioni sull'efficacia e la sicurezza di telmisartan nei pazienti pediatrici ipertesi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) di 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 nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. La  $C_{max}$  e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

Telmisartan mostra una farmacocinetica di decadimento biesponenziale 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 raccomandate 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

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di due dosi di telmisartan sono state valutate come obiettivo secondario in pazienti ipertesi (n=57) di età compresa tra 6 e <18 anni dopo assunzione di 1 mg/kg o 2mg/kg di telmisartan per un periodo di trattamento di quattro settimane. Gli obiettivi di farmacocinetica hanno incluso la determinazione dello stadio stazionario di telmisartan nei bambini e negli adolescenti e studio delle differenze correlate all'età. Sebbene lo studio fosse troppo "piccolo" per una valutazione significativa della farmacocinetica di bambini di età inferiore a 12 anni, i risultati sono stati in genere coerenti con i risultati negli adulti e hanno confermato la non-linearità di telmisartan, in particolare per la  $C_{max}$ .

### Effetti legati al genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche, nelle donne  $C_{max}$  e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

### Pazienti anziani

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

### Compromissione della funzionalità renale

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

### Compromissione della funzionalità epatica

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella dell'intervallo di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatinemia) come anche un aumento dei livelli di potassio sierico in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 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 è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

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

Sodio idrossido  
Povidone  
Meglumina K30  
Sorbitolo (E420)  
Magnesio stearato

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA/Al/PVC-Al  
Blister con 14, 28, 30, 56, 84, 90 o 98 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

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

- AIC n. 042279012 “40 mg compresse” 14 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279024 “40 mg compresse” 28 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279036 “40 mg compresse” 30 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279048 “40 mg compresse” 56 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279051 “40 mg compresse” 84 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279063 “40 mg compresse” 90 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279075 “40 mg compresse” 98 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
  
- AIC n. 042279087 “80 mg compresse” 14 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279099 “80 mg compresse” 28 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279101 “80 mg compresse” 30 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279113 “80 mg compresse” 56 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279125 “80 mg compresse” 84 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279137 “80 mg compresse” 90 compresse in blister PA/Al/PVC-Al
- AIC n. 042279149 “80 mg compresse” 98 compresse in blister PA/Al/PVC-Al

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

Gennaio 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco