

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zalmeber 40 mg/12,5 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 49,8 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Diametro 9,25 millimetri circa.

Compressa rotonda doppio strato di colore bianco e giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Zalmeber, associazione a dose fissa (40 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti:*

Zalmeber deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Zalmeber 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Telmisartan 40 mg in monoterapia

##### *Popolazioni speciali:*

Pazienti con danno renale: Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica: Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Zalmeber 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Zalmeber non è indicato in pazienti con compromissione epatica grave. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

##### *Pazienti anziani:*

1

Non è necessario modificare la dose.

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di Zalmeber nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state dimostrate. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

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

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Le compresse di Zalmeber devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

Compromissione epatica: Zalmeber non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni delle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, Zalmeber deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del fluido e dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Zalmeber in pazienti con compromissione epatica.

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

Danno renale e trapianto renale: Zalmeber non deve essere utilizzato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Zalmeber in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Zalmeber in pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzione

renale compromessa può verificarsi aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici.

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

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone: Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di un ACE-inibitore con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone: Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

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

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.

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

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Zalmeber, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto. In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico: Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici. I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza della bocca, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

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

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

-Iponatremia e alcalosi ipocloremica. Non c'è evidenza che Zalmeber riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

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

-Ipomagnesemia. I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

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

Differenze etniche: Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di etnia bianca, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di ipertesi di colore.

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

Generale: Reazioni diipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con tale anamnesi. Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico. Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

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

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

Litio: Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati riportati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (incluso Zalmeber). La co-somministrazione di litio e Zalmeber non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione fosse proprio necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei

livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipopotassiemia (ad es. altri diuretici non risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati): Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica): Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorizzare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

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

- antiaritmici classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulphiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

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

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

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina): Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

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

Resine colestiramina e colestipolo: L'assorbimento dell'idroclorotiazide è compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei: I FANS (ad es. acido acetilsalicylico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.



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

Amine pressorie (ad es. noradrenalina): L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (ad es. tubocurarina): L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfipirazone e allopurinolo): Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfipirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio: I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio, devono essere controllati i livelli sierici di calcio ed il dosaggio dello stesso aggiustato di conseguenza.

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

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

Amantadina: I tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato): I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

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, narcotici o antidepressivi.

#### **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 AIIRA 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 Zalmeber 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 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 ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se

appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA 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 ad 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 AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

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

#### Allattamento

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

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

#### Fertilità

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e vertigini.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

L'effetto indesiderato più comunemente riportato è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

#### Combinazione a Dose Fissa

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con Zalmeber è risultata confrontabile a quella riportata con telmisartan in monoterapia, in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1.471 pazienti randomizzati per ricevere telmisartan e idroclorotiazide (835) o telmisartan in monoterapia

(636). Non è stata stabilita una relazione tra gli effetti indesiderati e la dose e gli effetti indesiderati non mostrano una correlazione con il genere, l'età o l'etnia dei pazienti.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ( $p \leq 0,05$ ) con telmisartan e idroclorotiazide che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con Zalmeber.

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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

#### Infezioni e infestazioni

Raro: Bronchite, faringite, sinusite

#### Disturbi del sistema immunitario

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

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Ipokaliemia

Raro: Iperuricemia, iponatremia

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansia

Raro: Depressione

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Non comune: Sincope, parestesia

Raro: Insonnia, disturbi del sonno

#### Patologie dell'occhio

Raro: Disturbo della vista, visione offuscata

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

#### Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, aritmia

#### Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea

Raro: Sofferenza respiratoria (polmonite ed edema polmonare inclusi)

#### Patologie gastrointestinali



Non comune: Diarrea, bocca secca, flatulenza  
Raro: Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite

#### Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico<sup>2</sup>

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia  
Raro: Artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico  
Raro: Malattia simil-influenzale, dolore

#### Esami diagnostici

Non comune: Aumento di acido urico ematico  
Raro: Aumento della creatinina ematica, aumento della creatina fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici

<sup>1</sup>: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione

<sup>2</sup>: Per ulteriore descrizione, vedere paragrafo 4.8.c *Ulteriori informazioni sui singoli componenti*

#### *Ulteriori informazioni sui singoli componenti*

Gli effetti indesiderati riportati in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Zalmeber, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

#### Telmisartan

Gli effetti indesiderati si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo.

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

#### Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario inclusa cistite  
Raro: Sepsis incluso esito fatale<sup>3</sup>

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia  
Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Raro:	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)
Patologie cardiache	
Non comune:	Bradycardia
Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Sonnolenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Tosse
Molto raro:	Malattia polmonare interstiziale <sup>3</sup>
Patologie gastrointestinali	
Raro:	Fastidio allo stomaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	Eczema, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Raro:	Artrosi, dolore ai tendini
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Danno renale (inclusa insufficienza renale acuta)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Astenia
Esami diagnostici	
Raro:	Riduzione dell'emoglobina

<sup>3</sup>: Per ulteriore descrizione, vedere paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

#### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Infezioni e infestazioni

Non nota: Scialoadenite

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

#### Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

#### Patologie endocrine

Non nota: Diabete mellito non adeguatamente controllato

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Disturbi psichiatrici		
Non nota:		Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso		
Non nota:		Stordimento mentale
Patologie dell'occhio		
Non nota		Xantopsia, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie vascolari		
Non nota:		Vasculite necrotizzante
Patologie gastrointestinali		
Non nota:		Pancreatite, disturbo gastrico
Patologie epatobiliari		
Non nota:		Ittero epatocellulare, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Non nota:		Sindrome simil lupus eritematoso, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Non nota:		Debolezza
Patologie renali e urinarie		
Non nota:		Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Non nota:		Piressia
Esami diagnostici		
Non nota:		Aumento dei trigliceridi

#### *Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

##### Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico

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

##### Sepsi

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

##### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata segnalata 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### 4.9 Sovradosaggio

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

**Sintomi:** Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio dell'idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dall'eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

**Trattamento:** Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Zalmeber è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi componenti esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due componenti utilizzati in monoterapia. Zalmeber, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale.

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT<sub>1</sub>) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. 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. Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'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 della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound. L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan piuttosto che in quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

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'umentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a 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'umentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non ha effetti sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento: Telmisartan: Dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è rispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) compresa tra il 6% con una dose di 40 mg e il 19% circa con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato per via orale non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160

mg con incrementi delle concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$  e AUC) superiori alla proporzionalità all'aumentare della dose. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma. Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale di Zalmeber le concentrazioni massime di idroclorotiazide sono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di idroclorotiazide la biodisponibilità assoluta è del 60% circa.

Distribuzione: Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tessutale. Idroclorotiazide si lega per il 68% alle proteine plasmatiche e il suo volume apparente di distribuzione è 0,83-1,14 l/kg.

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

Eliminazione: Telmisartan: In seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con  $^{14}C$  la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore. Idroclorotiazide: è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

### **Popolazioni speciali**

Pazienti anziani: La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Sesso: Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario un aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

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

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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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



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

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi. Con il telmisartan 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. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo sull'utilizzo dell'idroclorotiazide non ha mostrato l'esistenza di una correlazione tra il suo uso e l'aumento di neoplasie. Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Povidone K 25 (E1201)  
Crospovidone  
Magnesio stearato  
Meglumina  
Sodio idrossido  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa)  
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)

Ferro ossido giallo (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale (sigillato) per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Telmisartan idroclorotiazide compresse sono confezionate in blister alluminio / alluminio.

Confezioni: Blister con 14, 28, 56, 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Chemo Ibérica S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 – Barcellona  
Spagna

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

042283010 - "40 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL

042283022 - "40 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL

042283034 - "40 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL

042283046 - "40 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zalmeber 80 mg/12,5 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 49,8 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Diametro 10,5 millimetri circa.

Compressa rotonda doppio strato di colore bianco e rosa.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Zalmeber, associazione a dose fissa (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti:*

Zalmeber deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Zalmeber 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Telmisartan 80 mg in monoterapia

##### *Popolazioni speciali:*

Pazienti con danno renale: Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica: Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Zalmeber 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Zalmeber non è indicato in pazienti con compromissione epatica grave. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

#### *Pazienti anziani:*

Non è necessario modificare la dose.

#### *Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di Zalmeber nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state dimostrate. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

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

#### *Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Le compresse di Zalmeber devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

Compromissione epatica: Zalmeber non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni delle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, Zalmeber deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del fluido e dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Zalmeber in pazienti con compromissione epatica.

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

Danno renale e trapianto renale: Zalmeber non deve essere utilizzato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Zalmeber in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con

Zalmeber in pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzione renale compromessa può verificarsi aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici.

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

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone: Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di un ACE-inibitore con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone: Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario: I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si consiglia l'utilizzo di Zalmeber.

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.

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

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Zalmeber, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto. In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico: Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici. I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza della bocca, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

-Ipokaliemia. Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con

corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

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

-Iponatremia e alcalosi ipocloremica. Non c'è evidenza che Zalmeber riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

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

-Ipomagnesemia. I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

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

Differenze etniche: Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di etnia bianca, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di ipertesi di colore.

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

Generale: Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con tale anamnesi. Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico. Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

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

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

Litio: Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati riportati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II



(incluso Zalmever). La co-somministrazione di litio e Zalmever non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione fosse proprio necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipopotassiemia (ad es. altri diuretici non risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati): Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica): Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorizzare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

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

- antiaritmici classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulphiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

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

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

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina): Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

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

Resine colestiramina e colestipolo: L'assorbimento dell'idroclorotiazide è compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei: I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

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

Amine pressorie (ad es. noradrenalina): L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (ad es. tubocurarina): L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo): Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfonpirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio: I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio, devono essere controllati i livelli sierici di calcio ed il dosaggio dello stesso aggiustato di conseguenza.

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

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

Amantadina: I tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato): I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

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, narcotici o antidepressivi.

#### **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 AIIRA 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 Zalmeber 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 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 ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se

appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA 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 ad 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 AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

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

#### Allattamento

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

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

#### Fertilità

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e vertigini.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

L'effetto indesiderato più comunemente riportato è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

#### Combinazione a Dose Fissa

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con Zalmeber è risultata confrontabile a quella riportata con telmisartan in monoterapia, in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1.471 pazienti randomizzati per ricevere telmisartan e idroclorotiazide (835) o telmisartan in monoterapia

(636). Non è stata stabilita una relazione tra gli effetti indesiderati e la dose e gli effetti indesiderati non mostrano una correlazione con il genere, l'età o l'etnia dei pazienti.

#### *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ( $p \leq 0,05$ ) con telmisartan e idroclorotiazide che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con Zalmeber.

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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

#### Infezioni e infestazioni

Raro: Bronchite, faringite, sinusite

#### Disturbi del sistema immunitario

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

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Ipokaliemia

Raro: Iperuricemia, iponatremia

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansia

Raro: Depressione

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Non comune: Sincope, parestesia

Raro: Insonnia, disturbi del sonno

#### Patologie dell'occhio

Raro: Disturbo della vista, visione offuscata

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

#### Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, aritmia

#### Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea

Raro: Sofferenza respiratoria (polmonite ed edema polmonare inclusi)

#### Patologie gastrointestinali

Non comune: Diarrea, bocca secca, flatulenza  
Raro: Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite

#### Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico<sup>2</sup>

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia  
Raro: Artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico  
Raro: Malattia simil-influenzale, dolore

#### Esami diagnostici

Non comune: Aumento di acido urico ematico  
Raro: Aumento della creatinina ematica, aumento della creatina fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici

<sup>1</sup>: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione

<sup>2</sup>: Per ulteriore descrizione, vedere paragrafo 4.8.c *Ulteriori informazioni sui singoli componenti*

#### *Ulteriori informazioni sui singoli componenti*

Gli effetti indesiderati riportati in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Zalmeber, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

#### Telmisartan

Gli effetti indesiderati si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo.

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

#### Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario inclusa cistite  
Raro: Sepsis incluso esito fatale<sup>3</sup>

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia  
Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia

Raro:	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)
Patologie cardiache	
Non comune:	Bradycardia
Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Sonnolenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Tosse
Molto raro:	Malattia polmonare interstiziale <sup>3</sup>
Patologie gastrointestinali	
Raro:	Fastidio allo stomaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	Eczema, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Raro:	Artrosi, dolore ai tendini
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Danno renale (inclusa insufficienza renale acuta)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Astenia
Esami diagnostici	
Raro:	Riduzione dell'emoglobina

<sup>3</sup>: Per ulteriore descrizione, vedere paragrafo "*Descrizione delle reazioni avverse selezionate*"

#### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Infezioni e infestazioni

Non nota: Scialoadenite

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

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

#### Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

#### Patologie endocrine

Non nota: Diabete mellito non adeguatamente controllato

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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



Disturbi psichiatrici		
Non nota:		Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso		
Non nota:		Stordimento mentale
Patologie dell'occhio		
Non nota		Xantopsia, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie vascolari		
Non nota:		Vasculite necrotizzante
Patologie gastrointestinali		
Non nota:		Pancreatite, disturbo gastrico
Patologie epatobiliari		
Non nota:		Ittero epatocellulare, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Non nota:		Sindrome simil lupus eritematoso, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Non nota:		Debolezza
Patologie renali e urinarie		
Non nota:		Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Non nota:		Piressia
Esami diagnostici		
Non nota:		Aumento dei trigliceridi

#### *Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

##### Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico

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

##### Sepsi

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

##### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata segnalata 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### 4.9 Sovradosaggio

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

**Sintomi:** Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio dell'idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

**Trattamento:** Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Zalmeber è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi componenti esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due componenti utilizzati in monoterapia. Zalmeber, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale.

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT<sub>1</sub>) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. 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. Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'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 della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound. L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan piuttosto che in quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

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'umentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a 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'umentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non ha effetti sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento: Telmisartan: Dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è rispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) compresa tra il 6% con una dose di 40 mg e il 19% circa con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato per via orale non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160

mg con incrementi delle concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$  e AUC) superiori alla proporzionalità all'aumentare della dose. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma. Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale di Zalmeber le concentrazioni massime di idroclorotiazide sono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di idroclorotiazide la biodisponibilità assoluta è del 60% circa.

Distribuzione: Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tissutale. Idroclorotiazide si lega per il 68% alle proteine plasmatiche e il suo volume apparente di distribuzione è 0,83-1,14 l/kg.

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

Eliminazione: Telmisartan: In seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con  $^{14}C$  la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore. Idroclorotiazide: è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

### **Popolazioni speciali**

Pazienti anziani: La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Sesso: Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario un aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

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

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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi. Con il telmisartan 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. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo sull'utilizzo dell'idroclorotiazide non ha mostrato l'esistenza di una correlazione tra il suo uso e l'aumento di neoplasie. Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Povidone K 25 (E1201)  
Crospovidone  
Magnesio stearato  
Meglumina  
Sodio idrossido  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa)  
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)

Ferro ossido rosso (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale (sigillato) per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Telmisartan idroclorotiazide compresse sono confezionate in blister alluminio / alluminio.

Confezioni: Blister con 14, 28, 56, 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

31

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Chemo Ibérica S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 – Barcellona  
Spagna

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

042283059 - "80 mg/12,5 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL

042283061 - "80 mg/12,5 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL

042283073 - "80 mg/12,5 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL

042283085 - "80 mg/12,5 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zalmeber 80 mg/25 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 25 mg.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 99,7 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Diametro 12 millimetri circa.

Compressa rotonda doppio strato di colore bianco e giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Zalmeber, associazione a dose fissa (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti:*

Zalmeber deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Zalmeber 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Telmisartan 80 mg in monoterapia

##### *Popolazioni speciali:*

Pazienti con danno renale: Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica: Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Zalmeber 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Zalmeber non è indicato in pazienti con compromissione epatica grave. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

*Pazienti anziani:*

Non è necessario modificare la dose.

*Popolazione pediatrica:*

La sicurezza e l'efficacia di Zalmeber nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state dimostrate. Non vi sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

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

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale*

Le compresse di Zalmeber devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

Compromissione epatica: Zalmeber non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni delle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, Zalmeber deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori del fluido e dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Zalmeber in pazienti con compromissione epatica.

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

Danno renale e trapianto renale: Zalmeber non deve essere utilizzato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non ci sono dati riguardo la somministrazione di Zalmeber in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con

Zalmeber in pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzione renale compromessa può verificarsi aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici.

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

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone: Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di un ACE-inibitore con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone: Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario: I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono a medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Quindi, si consiglia l'utilizzo di Zalmeber.

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.

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

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Zalmeber, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto. In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico: Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici. I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza della bocca, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

-Ipokaliemia. Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con

corticosteroidi o ormone adrenocorticotropico (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

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

-Iponatremia e alcalosi ipocloremica. Non c'è evidenza che Zalmeber riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

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

-Ipomagnesemia. I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

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

Differenze etniche: Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di etnia bianca, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di ipertesi di colore.

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

Generale: Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con tale anamnesi. Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico. Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati riportati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

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

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

Litio: Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione contemporanea di litio con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati riportati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II

(incluso Zalmever). La co-somministrazione di litio e Zalmever non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione fosse proprio necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipopotassiemia (ad es. altri diuretici non risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati): Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici potassio-risparmiatori, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica): Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorizzare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina): Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

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

Resine colestiramina e colestipolo: L'assorbimento dell'idroclorotiazide è compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei: I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto negli anziani.



I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

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

Amine pressorie (ad es. noradrenalina): L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti muscolo-scheletrici non depolarizzanti (ad es. tubocurarina): L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo): Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfonpirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio: I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio, devono essere controllati i livelli sierici di calcio ed il dosaggio dello stesso aggiustato di conseguenza.

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

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

Amantadina: I tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato): I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne l'effetto mielosoppressivo.

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, narcotici o antidepressivi.

#### **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 AIIRA 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 Zalteber 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 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 ad



un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA 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 ad 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 AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

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

#### Allattamento

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

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

#### Fertilità

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che con la terapia antipertensiva potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e vertigini.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

L'effetto indesiderato più comunemente riportato è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

#### Combinazione a Dose Fissa

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con Zalmeber è risultata confrontabile a quella riportata con telmisartan in monoterapia, in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1.471 pazienti randomizzati per ricevere telmisartan e idroclorotiazide (835) o telmisartan in monoterapia (636). Non è stata stabilita una relazione tra gli effetti indesiderati e la dose e gli effetti indesiderati non mostrano una correlazione con il genere, l'età o l'etnia dei pazienti.

#### *Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ( $p \leq 0,05$ ) con telmisartan e idroclorotiazide che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con Zalmeber.

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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

#### Infezioni e infestazioni

Raro: Bronchite, faringite, sinusite

#### Disturbi del sistema immunitario

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

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Ipokaliemia

Raro: Iperuricemia, iponatremia

#### Disturbi psichiatrici

Non comune: Ansia

Raro: Depressione

#### Patologie del sistema nervoso

Comune: Capogiro

Non comune: Sincope, parestesia

Raro: Insonnia, disturbi del sonno

#### Patologie dell'occhio

Raro: Disturbo della vista, visione offuscata

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

#### Patologie cardiache

Non comune: Tachicardia, aritmia

#### Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione, ipotensione ortostatica

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea

Raro: Sofferenza respiratoria (polmonite ed edema polmonare inclusi)

#### Patologie gastrointestinali

Non comune: Diarrea, bocca secca, flatulenza

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

#### Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico<sup>2</sup>

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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

#### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia

Raro: Artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti

#### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: Disfunzione erettile

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Dolore toracico

Raro: Malattia simil-influenzale, dolore

#### Esami diagnostici

Non comune: Aumento di acido urico ematico

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

<sup>1</sup>: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione

<sup>2</sup>: Per ulteriore descrizione, vedere paragrafo 4.8.c. *Ulteriori informazioni sui singoli componenti*

#### *Ulteriori informazioni sui singoli componenti*

Gli effetti indesiderati riportati in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Zalmeber, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

#### Telmisartan

Gli effetti indesiderati si sono verificati con frequenza simile nei pazienti trattati con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo.

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

#### Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario inclusa cistite

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

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia

Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Iperkaliemia  
Raro: Ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia

Patologie del sistema nervoso

Raro: Sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Tosse  
Molto raro: Malattia polmonare interstiziale<sup>3</sup>

Patologie gastrointestinali

Raro: Fastidio allo stomaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: Eczema, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: Artrosi, dolore ai tendini

Patologie renali e urinarie

Non comune: Danno renale (inclusa insufficienza renale acuta)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: Astenia

Esami diagnostici

Raro: Riduzione dell'emoglobina

<sup>3</sup>: Per ulteriore descrizione, vedere paragrafo "*Descrizione delle reazioni avverse selezionate*"

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

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

Infezioni e infestazioni

Non nota: Scialoadenite

Patologie del sistema emolinfopoietico

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Patologie endocrine

Non nota: Diabete mellito non adeguatamente controllato

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non nota:	Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia
Disturbi psichiatrici	
Non nota:	Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Non nota:	Stordimento mentale
Patologie dell'occhio	
Non nota:	Xantopsia, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie vascolari	
Non nota:	Vasculite necrotizzante
Patologie gastrointestinali	
Non nota:	Pancreatite, disturbo gastrico
Patologie epatobiliari	
Non nota:	Ittero epatocellulare, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota:	Sindrome simil lupus eritematoso, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota:	Debolezza
Patologie renali e urinarie	
Non nota:	Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Piressia
Esami diagnostici	
Non nota:	Aumento dei trigliceridi

#### *Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

#### Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico

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

#### Sepsi

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

#### Malattia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata segnalata 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

## 4.9 Sovradosaggio

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

**Sintomi:** Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati riportati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio dell'idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dall'eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

**Trattamento:** Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Zalmeber è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi componenti esercita un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due componenti utilizzati in monoterapia. Zalmeber, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale.

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT<sub>1</sub>) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. 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. Una dose di telmisartan pari a 80 mg somministrata a volontari sani, determina un'inibizione quasi completa dell'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si protrae per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.



L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antiipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. L'efficacia antiipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antiipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

In uno studio clinico controllato in doppio cieco (n = 687 pazienti valutati per l'efficacia) nei non-responder al + 12,5 combinazione di 80 mg, una pressione sanguigna incrementale effetto di riduzione del mg/25 combinazione di 80 mg rispetto al trattamento continuato con il 80 mg + 12,5 mg combinazione di 2.7/1.6 mm Hg (PAS / PAD) è stata dimostrata (differenza di cambiamenti medi rispetto al basale). In uno studio di follow-up con il mg/25 combinazione di 80 mg, la pressione sanguigna è ulteriormente diminuita (risultante in una riduzione complessiva di 11.5/9.9 mm Hg (PAS / PAD)).

In un'analisi combinata di due assimilabili 8 settimane in doppio cieco studi clinici controllati con placebo vs valsartan / idroclorotiazide 160 mg/25 mg (n = 2121 pazienti valutati per efficacia) una significativamente maggiore effetto antiipertensivo di 2.2/1.2 mm Hg (PAS / PAD) è stata dimostrata (differenza di cambiamenti medi rispetto al basale, rispettivamente) a favore del telmisartan / idroclorotiazide 80 mg/25 mg combinazione.

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound. L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan piuttosto che in quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antiipertensivi.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70% 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 correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non ha effetti sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

**Assorbimento:** Telmisartan: Dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi di telmisartan pari a 40 mg e 160 mg è rispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC) compresa tra il 6% con una dose di 40 mg e il 19% circa con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato per via orale non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160 mg con incrementi delle concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$  e AUC) superiori alla proporzionalità all'aumentare della dose. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma. Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale di Zalmeber le concentrazioni massime di idroclorotiazide sono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di idroclorotiazide la biodisponibilità assoluta è del 60% circa.

**Distribuzione:** Telmisartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (> 99,5%), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume apparente di distribuzione per il telmisartan è di circa 500 l indicativo di un ulteriore legame tissutale. Idroclorotiazide si lega per il 68% alle proteine plasmatiche e il suo volume apparente di distribuzione è 0,83-1,14 l/kg.

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

**Eliminazione:** Telmisartan: In seguito a somministrazione sia endovenosa che orale di telmisartan marcato con  $^{14}C$  la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore. Idroclorotiazide: è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

### Popolazioni speciali

**Pazienti anziani:** La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

**Sesso:** Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario un aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

**Danno renale:** L'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale ridotta, sulla base dell'esperienza limitata ai pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min). Il telmisartan non è eliminato dal sangue con l'emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio condotto in

pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

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.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati condotti ulteriori studi preclinici con prodotti in combinazione a dose fissa di 80 mg/25 mg. Precedenti studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

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

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi. Con il telmisartan 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. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo sull'utilizzo dell'idroclorotiazide non ha mostrato l'esistenza di una correlazione tra il suo uso e l'aumento di neoplasie. Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo  
Povidone K 25 (E1201)  
Crospovidone  
Magnesio stearato  
Meglumina  
Sodio idrossido  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Ipromellosa (idrossipropilmetilcellulosa)  
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)

Ferro ossido giallo (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale (sigillato) per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Telmisartan idroclorotiazide compresse sono confezionate in blister alluminio / alluminio.

Confezioni: Blister con 14, 28, 56, 98 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Chemo Ibérica S.A.  
Gran Vía Carlos III, 98, 7th floor  
08028 – Barcellona  
Spagna

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

042283097 - "80 mg/25 mg compresse" 14 compresse in blister AL/AL  
042283109 - "80 mg/25 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL  
042283111 - "80 mg/25 mg compresse" 56 compresse in blister AL/AL  
042283123 - "80 mg/25 mg compresse" 98 compresse in blister AL/AL

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

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**