

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan Actavis 20 mg compresse  
Telmisartan Actavis 40 mg compresse  
Telmisartan Actavis 80 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Telmisartan Actavis 20 mg compresse  
Ogni compressa contiene telmisartan 20 mg

Telmisartan Actavis 40 mg compresse  
Ogni compressa contiene telmisartan 40 mg

Telmisartan Actavis 80 mg compresse  
Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Telmisartan Actavis 20 mg compresse  
Compresses bianche, rotonde, piatte con il logo T impresso su un lato

Telmisartan Actavis 40 mg compresse  
Compresses bianche, ovali, biconvesse, con linea di frattura e il logo T impresso su un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali

Telmisartan Actavis 80 mg compresse  
Compresses bianche, ovali, biconvesse con il logo T1 impresso su un lato

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione  
Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Trattamento dell'ipertensione essenziale:*  
La dose generalmente efficace è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunto il controllo

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

#### *Prevenzione cardiovascolare:*

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

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

#### Popolazioni speciali:

##### *Pazienti con insufficienza renale:*

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

##### *Pazienti con insufficienza epatica:*

Telmisartan Actavis è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

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

##### *Pazienti anziani*

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

##### *Popolazione pediatrica*

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

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ostruzioni alle vie biliari
- Insufficienza epatica grave

L'uso concomitante di Telmisartan Actavis con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

#### Gravidanza

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

#### Insufficienza epatica

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

#### Iperensione renovascolare

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

#### Insufficienza renale e trapianto renale

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

#### Ipovolemia intravascolare

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

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

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

Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

#### Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che influenzano questo sistema, come telmisartan, è stato associato 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 telmisartan.

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

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

### Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti può insorgere ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un appropriato monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

### Iperkaliemia

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

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

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

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

- Diabete mellito, compromissione renale, età (> 70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensinaaldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostitutivi salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressivi (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso).

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

### Differenze etniche

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

### Altro

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

### Eccipiente(i)

#### Sodio

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

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

### Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora

si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

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

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

*Uso concomitante non raccomandato*

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

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

#### Litio

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

*Uso concomitante che richiede cautela*

#### Medicinali antinfiammatori non steroidei

I FANS (cioè l'acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può 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 agli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente. In uno studio la 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.

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

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

*Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante*

#### Altri agenti antipertensivi

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

antipertensivi.

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

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofene, amifostina.

Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

#### Corticosteroidi (per via sistemica)

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

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

### Gravidanza

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

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di Telmisartan Actavis 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, 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 antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Telmisartan Actavis durante l'allattamento, Telmisartan Actavis 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.

### Fertilità

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che con la terapia antipertensiva, quale Telmisartan Actavis, potrebbero occasionalmente verificarsi sonnolenza e vertigini..

## 4.8 Effetti indesiderati

### *Riassunto del profilo di sicurezza*

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

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan è stata solitamente confrontabile a quella riportata con il placebo (41,4 % versus 43,9 %) nel corso di studi clinici controllati, in pazienti trattati per l'ipertensione. L'incidenza delle reazioni avverse non era dose correlata e non era correlata al sesso, all'età o alla razza dei pazienti. Il profilo di sicurezza di telmisartan nei pazienti trattati per la riduzione della morbilità cardiovascolare era in linea con quello nei pazienti trattati per l'ipertensione.

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

### *Elenco tabulare delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

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

#### Infezioni e infestazioni

Non comune:	Infezioni del tratto urinario inclusa cistite, infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite
Raro	Sepsi anche con esito fatale <sup>1</sup>

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune:	Anemia
Raro:	Eosinofilia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro:	Reazione anafilattica, ipersensibilità
-------	--

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

#### Disturbi psichiatrici

Non comune:	Insonnia, depressione
Raro:	Ansia

#### Patologie del sistema nervoso

Non comune:	Sincope
Raro:	Sonnolenza



Patologie dell'occhio	
Raro:	Disturbi della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Non comune:	Bradycardia
Raro:	Tachycardia
Patologie vascolari	
Non comune:	Ipotensione <sup>2</sup> , ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dispnea, tosse
Molto raro:	Malattia polmonare interstiziale <sup>4</sup>
Patologie gastrointestinali	
Non comune:	Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito
Raro:	Secchezza delle fauci, disturbo gastrico, disgeusia
Patologie epatobiliari	
Raro:	Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Prurito, Iperidrosi, rash
Raro:	Angioedema (anche con esito fatale), eczema, eritema, orticaria, eruzione da farmaco, eruzione cutaneatossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	Dolore alla schiena (ad es. sciatica), spasmi muscolari, mialgia
Raro:	Artralgia, dolori alle estremità, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Dolore toracico, astenia (debolezza)
Raro:	Malattia simil-influenzale
Esami diagnostici	
Non comune:	Aumento della creatinina nel sangue
Raro:	Calo dell'emoglobina, aumento di acido urico nel sangue, enzimi epatici aumentati, creatina fosfochinasi aumentata nel sangue

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

#### *Descrizione delle reazioni avverse selezionate*

#### Sepsi

Nello studio PROFESS è stata osservata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a

placebo. L'evento può essere un risultato casuale o può essere correlato ad un meccanismo attualmente non noto (vedere paragrafo 5.1).

#### Ipotensione

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

#### Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico

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

#### 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 stabilita una relazione causale.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

Trattamento: Telmisartan non viene rimosso dall'emodialisi. Il paziente deve essere strettamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina 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, non associati, codice ATC C09CA07.

#### Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT1) specifico ed efficace per via orale. Telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT1, responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT1. Telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT1. Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT2 e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui

livelli sono aumentati dal telmisartan. Telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana e non blocca i canali ionici. Telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

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

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Trattamento dell'ipertensione essenziale

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

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni continue nelle 24 ore della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto tra le concentrazioni minime e massime di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo rimane costantemente superiore all'80 % dopo una dose di 40 mg e 80 mg.

C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono invece consistenti.

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

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

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

#### Prevenzione cardiovascolare

**ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)** ha confrontato gli effetti di telmisartan, ramipril e della combinazione di telmisartan e ramipril sugli esiti cardiovascolari in 25.620 pazienti di almeno 55 anni di età con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, malattia arteriosa periferica o diabete mellito di tipo 2 associato ad evidenza di danno degli organi bersaglio (ad es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria) che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

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

Telmisartan ha mostrato un'efficacia simile a ramipril nel ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata simile nei bracci di

trattamento con telmisartan (16,7 %) e ramipril (16,5 %). L'hazard ratio per telmisartan verso ramipril è stato pari a 1,01 (97,5 % CI 0,93–1,10, p (non-inferiorità) = 0,0019 con un margine di 1,13). L'incidenza della mortalità per tutte le cause è stata rispettivamente dell'11,6% e dell'11,8% nei pazienti trattati con telmisartan e ramipril.

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

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

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

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

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

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti

di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata osservata un' aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70 % verso 0,49 % [RR 1,43 (95 % 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 benefici di telmisartan sulla mortalità e morbilità cardiovascolare non sono al momento noti.

#### Popolazione pediatrica

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

Sono stati valutati gli effetti ipotensivi di due dosaggi di telmisartan in 76 pazienti ipertesi, in gran parte in sovrappeso, di età compresa tra 6 e < 18 anni (peso corporeo  $\geq 20$  kg e  $\leq 120$  kg, media 74,6 kg), dopo assunzione di telmisartan 1 mg/kg (n = 29 trattati) oppure 2 mg/kg (n = 31 trattati) durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Al momento dell' inclusione la presenza di ipertensione secondaria non è stata indagata. In alcuni dei pazienti studiati le dosi utilizzate sono state superiori rispetto a quelle raccomandate nel trattamento dell' ipertensione nella popolazione adulta, raggiungendo una dose giornaliera paragonabile a 160 mg, che era stata studiata negli adulti. Dopo aggiustamento in relazione agli effetti legati all' età del gruppo le variazioni medie della pressione arteriosa sistolica (PAS) dal valore basale (obiettivo primario) sono state pari a -14,5 (1,7) mm Hg nel gruppo con telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg nel gruppo con telmisartan 1 mg/kg e di -6,0 (2,4) nel gruppo con placebo. Le variazioni dal valore basale della pressione arteriosa diastolica (PAD), aggiustate, sono state pari a -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg e -3,5 (2,1) mm Hg rispettivamente. La variazione era dose-dipendente. I dati di sicurezza da questo studio in pazienti di età compresa tra 6 e < 18 anni sono risultati in generale simili a quelli osservati negli adulti. La sicurezza del trattamento a lungo termine con telmisartan nei bambini e negli adolescenti non è stata valutata.

Un aumento degli eosinofili riportato in questa popolazione di pazienti non è stato riscontrato negli adulti. La sua significatività clinica e rilevanza non sono note.

Questi dati clinici non permettono di trarre conclusioni sull' efficacia e sulla sicurezza di telmisartan nella popolazione pediatrica ipertesa.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa.

Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell' area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) di telmisartan varia tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19% circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

### Linearità/non-linearità

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

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

### *Popolazioni speciali*

#### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di due dosaggi di telmisartan è stata valutata come obiettivo secondario in pazienti ipertesi (n= 57) di età compresa tra 6 e < 18 anni, dopo assunzione di telmisartan 1 mg/kg oppure 2 mg/kg durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Gli obiettivi riguardanti la farmacocinetica includevano la determinazione dello stato stazionario di telmisartan in bambini e adolescenti e lo studio delle differenze legate all'età. Benché lo studio fosse troppo ridotto per una valutazione significativa della farmacocinetica nei bambini di età inferiore a 12 anni, in generale i risultati sono consistenti con le rilevazioni negli adulti e confermano la non-linearità di telmisartan, in particolare per la C<sub>max</sub>.

#### Genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne C<sub>max</sub> e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

#### Anziani

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

#### Disfunzioni renali

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

#### 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, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento nella potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di

conversione dell'angiotensina che con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio stearato  
Croscarmellosa sodica  
Mannitolo  
Povidone  
Idrossido di potassio pellets.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Al/Al blisters:

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Flacone in HDPE con tappo in LDPE:

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Telmisartan Actavis 20 mg compresse

Telmisartan Actavis 40 mg compresse

Telmisartan Actavis 80 mg compresse

Al/Al blisters:

Confezioni: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 or 100 compresse.

Flacone in HDPE con tappo in LDPE e dessicante:

Confezioni: 30 o 250 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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islanda

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

### Telmisartan Actavis 20 mg compresse

EU/1/10/639/001 (blister da 14 compresse)  
EU/1/10/639/002 (blister 28 compresse)  
EU/1/10/639/003 (blister 30 compresse)  
EU/1/10/639/004 (blister 56 compresse)  
EU/1/10/639/005 (blister 84 compresse)  
EU/1/10/639/006 (blister 90 compresse)  
EU/1/10/639/007 (blister 98 compresse)  
EU/1/10/639/008 (blister 100 compresse)  
EU/1/10/639/009 (contenitori da 30 compresse)  
EU/1/10/639/010 (contenitori da 250 compresse)

### Telmisartan Actavis 40 mg compresse

EU/1/10/639/011 (blister da 14 compresse)  
EU/1/10/639/012 (blister da 28 compresse)  
EU/1/10/639/013 (blister da 30 compresse)  
EU/1/10/639/014 (blister da 56 compresse)  
EU/1/10/639/015 (blister da 84 compresse)  
EU/1/10/639/016 (blister da 90 compresse)  
EU/1/10/639/017 (blister da 98 compresse)  
EU/1/10/639/018 (blister da 100 compresse)  
EU/1/10/639/019 (contenitori da 30 compresse)  
EU/1/10/639/020 (contenitori da 250 compresse)

### Telmisartan Actavis 80 mg compresse

EU/1/10/639/021 (blister da 14 compresse)  
EU/1/10/639/022 (blister da 28 compresse)  
EU/1/10/639/023 (blister da 30 compresse)  
EU/1/10/639/024 (blister da 56 compresse)  
EU/1/10/639/025 (blister da 84 compresse)  
EU/1/10/639/026 (blister da 90 compresse)  
EU/1/10/639/027 (blister da 98 compresse)  
EU/1/10/639/028 (blister da 100 compresse)  
EU/1/10/639/029 (contenitori da 30 compresse)  
EU/1/10/639/030 (contenitori da 250 compresse)

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

Data della prima autorizzazione: 30.09.2010  
Data del rinnovo più recente: 19.06.2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO



Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Actavis Ltd  
BLB016 Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000  
Malta

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.