

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg compresse

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg compresse

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

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg compresse

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg compresse

Bianche o quasi bianche, 6,55 x 13,6 mm compresse biconvesse e forma ovale con impresso "TH" su un lato.

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg compresse

Bianche o quasi bianche, 9,0 x 17,0 mm compresse di forma capsulare con "TH 12.5" su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Actelsar HCT, associazione a dose fissa (40 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide e 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

Actelsar HCT dovrebbe 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 singoli 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.

- Actelsar HCT 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.
- Actelsar HCT 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.

Actelsar HCT è anche disponibile al dosaggio 80 mg/25 mg.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Actelsar HCT non è indicato in pazienti con grave insufficienza epatica. 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 Actelsar HCT 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 Actelsar HCT sono per somministrazione orale, singola giornaliera e devono essere assunte con del liquido, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (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.
- Insufficienza epatica grave.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di Actelsar HCT con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60ml/min/1.73m²) (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 (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).

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale e trapianto renale

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

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

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, 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 Actelsar HCT.

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 Actelsar HCT, 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 delle fauci, 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 Actelsar HCT, può verificarsi iperpotassemia. Sebbene non sia stata documentata iperpotassemia clinicamente significativa associata all'uso di Actelsar HCT, 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 Actelsar HCT (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Actelsar HCT 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).

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 razza nera rispetto ai pazienti di razza 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.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti effusione coroidale con difetti del campo visivo, 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 di telmisartan idroclorotiazide. 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.

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Actelsar HCT deve essere interrotto e deve essere

somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Eccipiente(i)

Sodio

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

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 Actelsar HCT). La co-somministrazione di litio e Actelsar HCT 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'ipokaliemia (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 Actelsar HCT è somministrato con 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, sulpiride, 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).

Digossina

Quando il telmisartan è co-somministrato con la digossina, sono stati osservati aumenti medi della massima concentrazione plasmatica della digossina (49%) e quella minima (20%). Si devono monitorare i livelli di digossina quando si inizia, si modifica la dose e si sospende la terapia con telmisartan al fine di mantenere tali livelli all'interno del range terapeutico

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti 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).

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 alla idroclorotiazide.

Resine colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, 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_{0-24} e della C_{max} 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 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 sulfipirazione. 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 o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati e la dose dello stesso aggiustata 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, biperiden) 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 eventi 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 Actelsar HCT 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 Actelsar HCT durante l'allattamento, Actelsar HCT 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 Actelsar HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Actelsar HCT 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

Actelsar HCT può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di Actelsar HCT possono occasionalmente verificarsi sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con Actelsar HCT 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 le reazioni avverse e la dose e il genere, l'età o la razza dei pazienti.

Tabella 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 Actelsar HCT.

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 Sistemico¹

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: Distress respiratorio (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 epatico²

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 creatinina fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici

¹ Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione

² Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Actelsar HCT, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan

Le reazioni avverse si sono verificate 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 anche con esito fatale³

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia
Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Ipersensibilità, reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia

Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Sonnolenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Tosse
Molto raro:	Malattia polmonare interstiziale ³
Patologie gastrointestinali	
Raro:	Disturbo gastrico
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:	Compromissione renale (inclusa insufficienza renale acuta)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Astenia
Esami diagnostici	
Raro:	Riduzione dell'emoglobina
³ Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"	
<u>Idroclorotiazide:</u>	
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
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Trombocitopenia (talvolta associata a porpora)
Non nota:	Anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni anafilattiche, ipersensibilità
Patologie endocrine	
Non nota:	Diabete mellito non adeguatamente controllato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Ipomagnesemia

Raro:	Ipercalcemia
Molto raro:	Alcalosi ipocloremica
Non nota:	Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia
Disturbi psichiatrici	
Non nota:	Agitazione
Patologie del sistema nervoso	
Raro:	Cefalea
Non nota:	Stordimento
Patologie dell'occhio	
Non nota:	Xantopsia, effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie vascolari	
Non nota:	Vasculite necrotizzante
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea
Non nota:	Pancreatite, disturbo gastrico
Patologie epatobiliari	
Non nota:	Ittero epato cellulare, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non nota:	Sindrome simil lupus eritematoso, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non nota:	Debolezza
Patologie renali e urinarie	
Non nota:	Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	Piressia
Esami diagnostici	
Non nota:	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 stabilita una relazione causale.

Cancro cutaneo non melanoma

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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: medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina; antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA07.

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

Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra 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. 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.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro in quantità quasi equivalenti. L'azione diuretica 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. Con l'idroclorotiazide, l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'ipertensione essenziale

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 nelle 24 ore 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 che in quelli trattati con ACE inibitori negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due medicinali.

Prevenzione cardiovascolare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata 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 sconosciuto.

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

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

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e 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. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale di Actelsar HCT 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 ¹⁴C 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 ¹⁴C 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.

L'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.

Linearità/Non linearità

Telmisartan: la farmacocinetica di telmisartan somministrato per via orale non è lineare nell'intervallo di dosi da 20 a 160 mg, con aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) all'aumentare delle dosi.

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

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.

Disfunzioni renali

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 disfunzione renale da lieve a moderata (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 orali di soluzioni di cloruro di sodio 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. Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato (E470b)
Potassio idrossido
Meglumina
Povidone
Sodio amido glicolato (tipo A)
Cellulosa microcristallina
Mannitolo (E421)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Per blister Al/Al e flacone HDPE:

2 anni

Per blister Al/PVC/PVDC:

1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister Aluminio/Aluminio e flacone HDPE:

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Blister Al/PVC/PVDC:

Non conservare al di sopra dei 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al, blister Al/PVC/PVDC e flacone HDPE con tappo LDPE e desiccante in HDPE contenente silice

Blister Al/Al: 14, 28, 30, 56, 84, 90 e 98 compresse

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg compresse

Blister Al/PVC/PVDC: 28, 56, 84, 90 e 98 compresse

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg compresse

Blister Al/PVC/PVDC: 14, 28, 56, 84, 90 e 98 compresse

Flacone: 30, 90 e 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islanda

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg compresse

EU/1/13/817/043

EU/1/13/817/001

EU/1/13/817/042

EU/1/13/817/002

EU/1/13/817/003

EU/1/13/817/004

EU/1/13/817/005

EU/1/13/817/006

EU/1/13/817/007

EU/1/13/817/008

EU/1/13/817/009

EU/1/13/817/010

EU/1/13/817/011
EU/1/13/817/012
EU/1/13/817/013

Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg compresse

EU/1/13/817/014
EU/1/13/817/015
EU/1/13/817/044
EU/1/13/817/016
EU/1/13/817/017
EU/1/13/817/018
EU/1/13/817/019
EU/1/13/817/020
EU/1/13/817/021
EU/1/13/817/022
EU/1/13/817/023
EU/1/13/817/024
EU/1/13/817/025
EU/1/13/817/026
EU/1/13/817/027
EU/1/13/817/028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13 Marzo 2013
Data del rinnovo più recente: 15 Dicembre 2017

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>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actelsar HCT 80 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene telmisartan 80 mg e idroclorotiazide 25 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Actelsar HCT 80 mg/25 mg compresse sono bianche o quasi bianche, 9.0 x 17.0 mm compresse biconvesse e di forma ovale con "TH" su un lato e "25" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Actelsar HCT, associazione a dose fissa, (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) o negli adulti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Actelsar HCT dovrebbe 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 singoli 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.

- Actelsar HCT 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg o ai pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

Actelsar HCT è anche disponibile al dosaggio 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Actelsar HCT 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Actelsar HCT non è indicato in pazienti con grave insufficienza epatica. 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 Actelsar HCT 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 Actelsar HCT sono per somministrazione orale, singola giornaliera e devono essere assunte con del liquido, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (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.
- Insufficienza epatica grave.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di Actelsar HCT con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60ml/min/1.73m²) (vedere paragrafo 4.5 e 5.1).

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).

Insufficienza epatica

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

Insufficienza renale e trapianto renale

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

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni 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 Actelsar HCT.

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 Actelsar HCT, 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 delle fauci, 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 Actelsar HCT, può verificarsi iperpotassemia. Sebbene non sia stata documentata iperpotassemia clinicamente significativa associata all'uso di Actelsar HCT, 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 Actelsar HCT (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Actelsar HCT 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).

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 razza nera rispetto ai pazienti di razza 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.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti effusione coroidale con difetti del campo visivo, 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 di telmisartan idroclorotiazide. 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.

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Actelsar HCT deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Eccipiente(i)

Sodio

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

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 Actelsar HCT). La co-somministrazione di litio e Actelsar HCT 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'ipokaliemia (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 Actelsar HCT è somministrato con 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, cymemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, sparfloxacin, 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).

Digossina

Quando il telmisartan è co-somministrato con la digossina, sono stati osservati aumenti medi della massima concentrazione plasmatica della digossina (49%) e quella minima (20%). Si devono monitorare i livelli di digossina quando si inizia, si modifica la dose e si sospende la terapia con telmisartan al fine di mantenere tali livelli all'interno del range terapeutico

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti 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).

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 alla idroclorotiazide.

Resine colestiramina e colestipolo

L'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, 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'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} 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 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 o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati e la dose dello stesso aggiustata 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, biperiden) 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 eventi 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 Actelsar HCT 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 Actelsar HCT durante l'allattamento, Actelsar HCT 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 Actelsar HCT durante l'allattamento non è raccomandato. Se Actelsar HCT 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

Actelsar HCT può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di Actelsar HCT possono occasionalmente verificarsi sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

L'incidenza complessiva ed il quadro delle reazioni avverse riportate con Actelsar HCT 80 mg/25 mg sono risultati confrontabili con quelli riportati con Actelsar HCT 80 mg/12,5 mg. Non è stata stabilita una correlazione tra la dose e le reazioni avverse né tra queste e il sesso, l'età o l'origine etnica dei pazienti.

Tabella 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 Actelsar HCT.

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 Sistemico¹

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: Distress respiratorio (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 epatico²

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 creatinina fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici

¹ Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione

² Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Actelsar HCT, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan

Le reazioni avverse si sono verificate 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 anche con esito fatale³

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: Iperglicemia (nei 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 interstiziale³

Patologie gastrointestinali	
Raro:	Disturbo gastrico
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:	Compromissione renale (inclusa insufficienza renale acuta)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	Astenia
Esami diagnostici	
Raro:	Riduzione dell'emoglobina
³ Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"	
<u>Idroclorotiazide:</u>	
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
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Trombocitopenia (talvolta associata a porpora)
Non nota:	Anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	
Non nota:	Reazioni anafilattiche, ipersensibilità
Patologie endocrine	
Non nota:	Diabete mellito non adeguatamente controllato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Ipomagnesemia
Raro:	Ipercalcemia
Molto raro:	Alcalosi ipocloremica
Non nota:	Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia

Disturbi psichiatrici Non nota:	Agitazione
Patologie del sistema nervoso Raro: Non nota:	Cefalea Stordimento
Patologie dell'occhio Non nota:	Xantopsia, effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
Patologie vascolari Non nota:	Vasculite necrotizzante
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto raro:	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali Comune: Non nota:	Nausea Pancreatite, disturbo gastrico
Patologie epatobiliari Non nota:	Ittero epato cellulare, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Non nota:	Sindrome simil lupus eritematoso, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrosi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Non nota:	Debolezza
Patologie renali e urinarie Non nota:	Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Non nota:	Piressia
Esami diagnostici Non nota:	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 stabilita una relazione causale.

Cancro cutaneo non melanoma

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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: medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina; antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA07.

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

Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra 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. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana nè 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.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo con cui i diuretici tiazidici esplicano il loro effetto antipertensivo non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi del riassorbimento degli elettroliti a livello dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro in quantità quasi equivalenti. L'azione diuretica 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. Con l'idroclorotiazide, l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

Tattamento dell'ipertensione essenziale

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 nelle 24 ore 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).

In uno studio clinico controllato in doppio cieco (n=687 pazienti valutati per l'efficacia) effettuato in soggetti non rispondenti all'associazione 80 mg/12,5 mg, è stato dimostrato un effetto aggiuntivo di riduzione della pressione con l'associazione 80 mg/25 mg rispetto al trattamento continuato con l'associazione 80 mg/12,5 mg, pari a 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) (variazioni medie rispetto ai valori basali). In uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg, la pressione sanguigna è ulteriormente calata (riduzione totale di 11,5/9,9 mm Hg (PAS/PAD)).

In un'analisi combinata di due studi clinici simili della durata di 8 settimane in doppio cieco controllati con placebo verso valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (n=2121 pazienti valutati per efficacia) è stato dimostrato un effetto di riduzione della pressione significativamente maggiore di 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) (differenza nelle variazioni medie rispetto ai valori basali, rispettivamente) in favore dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg.

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

Prevenzione cardiovascolare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo

2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

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

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

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata 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 sconosciuto.

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

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

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e 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. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale di Actelsar HCT 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 ¹⁴C 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 ¹⁴C 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.

L'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.

Linearità/Non linearità

Telmisartan: la farmacocinetica di telmisartan somministrato per via orale non è lineare nell'intervallo di dosi da 20 a 160 mg, con aumenti più che proporzionali delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) all'aumentare delle dosi.

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

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.

Disfunzioni renali

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 disfunzione renale da lieve a moderata (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.

Non sono stati effettuati ulteriori studi preclinici con l'associazione a dose fissa 80 mg/25 mg. Precedenti studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione 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 orali di soluzioni di cloruro di sodio 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. Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio stearato (E470b)
Potassio idrossido
Meglumina
Povidone

Sodio amido glicolato (tipo A)
Cellulosa microcristallina
Mannitolo (E421)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Per blister Al/Al e flacone HDPE:
2 anni

Per blister Al/PVC/PVDC:
1 anno.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister Aluminio/Aluminio e flacone HDPE:

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Blister Al/PVC/PVDC:

Non conservare al di sopra dei 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al, blister Al/PVC/PVDC e flacone HDPE con tappo LDPE e desiccante in HDPE contenente silice

Blister Al/Al: 14, 28, 30, 56, 84, 90 e 98 compresse

Blister Al/PVC/PVDC: 28, 56, 84, 90 e 98 compresse

Flacone: 30, 90 e 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Islanda

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/817/045

EU/1/13/817/029

EU/1/13/817/046

EU/1/13/817/030

EU/1/13/817/031

EU/1/13/817/032
EU/1/13/817/033
EU/1/13/817/034
EU/1/13/817/035
EU/1/13/817/036
EU/1/13/817/037
EU/1/13/817/038
EU/1/13/817/039
EU/1/13/817/040
EU/1/13/817/041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 13. Marzo 2013
Data del rinnovo più recente: 15 Dicembre 2017

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 e 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)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.