

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 80 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 80 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 7,5 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg telmisartan e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 15 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film rotonde, biconvesse bianche o biancastre.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa, associazione a dose fissa (40 mg telmisartan + 12,5 mg idroclorotiazide o 80 mg telmisartan+12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan da solo.

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa, associazione a dose fissa (80 mg telmisartan + 25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 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

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda una titolazione individuale delle dosi di ciascun componente prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione a dose fissa.

- Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan 40 mg
- Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con telmisartan 80 mg
- Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 80 mg/12,5 mg o ai pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

Popolazioni speciali

Pazienti con danno renale

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

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata la dose non deve essere maggiore di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Telmisartan e idroclorotiazide Pensa non è indicato nei pazienti con grave compromissione epatica.

I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzionalità epatica ridotta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

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

Le compresse di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro proprietà igroscopiche. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante

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

Compromissione epatica

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

Inoltre, Telmisartan e idroclorotiazide Pensa deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica ridotta o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono precipitare il coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 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 medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, c'è un aumentato rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale.

Danno renale e trapianto renale

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa non deve essere utilizzato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non esiste alcuna esperienza sulla somministrazione di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Telmisartan e idroclorotiazide Pensa in pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata, pertanto si raccomanda il controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. In pazienti con funzionalità renale ridotta può verificarsi azotemia associata 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, può insorgere ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa.

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 sottostanti, 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. Pertanto l'utilizzo di Telmisartan e idroclorotiazide non è raccomandato.

Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Effetti metabolici ed endocrini

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 deve essere preso in considerazione il controllo periodico del glucosio nel sangue; può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici, un diabete mellito latente può divenire 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 Telmisartan e idroclorotiazide Pensa, sono stati riferiti effetti minimi o non sono stati riportati affatto.

In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Come per tutti i pazienti sottoposti a terapia diuretica, deve essere effettuato ad intervalli adeguati il controllo periodico degli elettroliti sierici.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idro-elettrolitico (includendo ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni indicativi dello squilibrio idro-elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

- Ipokaliemia

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipokaliemia, la terapia concomitante con telmisartan può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, nei pazienti che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti 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) da parte del componente telmisartan di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa, può verificarsi iperkaliemia. Sebbene non sia stata documentata iperkaliemia clinicamente significativa associata all'uso di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Telmisartan e idroclorotiazide Pensa (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Telmisartan e idroclorotiazide Pensa riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. Il deficit di cloruri è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare un incremento intermittente e lieve dei livelli di calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. I diuretici tiazidici devono essere interrotti prima di effettuare i test per la funzionalità paratiroidea.

- Ipomagnesemia

E' stato dimostrato che i diuretici tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può causare ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio Monoidrato

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

Differenze etniche

Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, telmisartan è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri, forse a causa di una maggiore prevalenza di stati caratterizzati da un basso livello di renina nella popolazione nera ipertesa.

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 segnalata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Con l'uso di diuretici tiazidici sono stati segnalati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere il trattamento. Se si ritiene necessario riprendere il trattamento con il diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, che produce miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta della diminuzione dell'acuità visiva o

dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio dell'assunzione del farmaco. 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 trattamenti medici o chirurgici tempestivi 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.

Tumore cutaneo non melanocitico

Un aumento del rischio di tumore cutaneo non melanocitico (NMSC) [carcinoma a cellule basali (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] con aumento della dose cumulativa di esposizione a idroclorotiazide (HCTZ) è stato osservato in due studi epidemiologici basati sul Danish National Cancer Registry. Le azioni fotosensibilizzanti dell'idroclorotiazide potrebbero agire come un possibile meccanismo per l'NMSC.

I pazienti che assumono idroclorotiazide devono essere informati del rischio di NMSC e deve essere consigliato loro di controllare regolarmente la loro pelle per eventuali nuove lesioni e di segnalare tempestivamente eventuali lesioni cutanee sospette. Dovrebbero essere consigliati ai pazienti possibili misure preventive come una limitata esposizione alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, dovrebbe essere consigliata ai pazienti l'utilizzo di una protezione adeguata al fine di minimizzare il rischio di cancro della pelle. Le lesioni cutanee sospette dovrebbero essere prontamente esaminate includendo eventualmente esami istologici di biopsie. L'uso di idroclorotiazide può anche essere riconsiderato in pazienti che hanno avuto precedenti NMSC (vedere anche paragrafo 4.8).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati segnalati durante la somministrazione contemporanea di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Sono stati segnalati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (incluso Telmisartan e idroclorotiazide Pensa). La co-somministrazione di litio e Telmisartan e idroclorotiazide Pensa non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione si rilevasse essenziale, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati).

Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, è consigliato il monitoraggio dei 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 iperkaliemia (ad es. ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali eparina sodica).

Se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, è consigliato il monitoraggio dei 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 portare ad un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico

Si raccomandano un monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 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 (compresi alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia 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 e.v.).

Glicosidi della digitale

Ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai diuretici tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da digitale (vedere paragrafo 4.4).

Altri agenti antipertensivi

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

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 richiesto un aggiustamento del dosaggio 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

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può determinare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, che è solitamente reversibile. Pertanto la combinazione deve essere somministrata 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 dall'idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (come probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio 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 sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa di una ridotta escrezione. Qualora debbano essere prescritti integratori di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere controllati ed il dosaggio dello stesso aggiustato di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido

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

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

Amantadina

I diuretici tiazidici possono aumentare il rischio di effetti avversi causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Sulla base delle loro proprietà 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



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

Non vi sono dati adeguati sull'uso di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno mostrato 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, simili rischi possono esistere per questa classe di farmaci. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

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

Nel caso in cui si sia verificata un'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

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

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

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

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso di Telmisartan e idroclorotiazide Pensa durante l'allattamento, Telmisartan e idroclorotiazide Pensa 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 Telmisartan e idroclorotiazide Pensa durante l'allattamento non è raccomandato. Se Telmisartan e idroclorotiazide Pensa viene utilizzato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

Fertilità

Negli studi preclinici, non sono stati osservati effetti di telmisartan e idroclorotiazide sulla fertilità maschile e femminile.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse segnalate con Telmisartan e idroclorotiazide Pensa è risultata confrontabile a quella segnalata 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 riassuntiva delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente ($p \leq 0.05$) con telmisartan e idroclorotiazide rispetto al placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Durante il trattamento con Telmisartan e idroclorotiazide possono verificarsi reazioni avverse note per ciascuno dei singoli componenti somministrato in monoterapia, ma che non sono state osservate nel corso degli studi clinici.

Le reazioni avverse sono state classificate in base alla 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: vertigine

Patologie cardiache
Non comune: tachicardia, aritmia

Patologie vascolari
Non comune: ipotensione, ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: dispnea
Raro: distress respiratorio (inclusi polmonite ed edema polmonare)

Patologie gastrointestinali
Non comune: diarrea, bocca secca, flatulenza
Raro: dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite

Patologie epatobiliari
Raro: funzionalità epatica anormale/patologia epatica²

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 dorsale, spasmi muscolari, mialgia
Raro: artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune: disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: dolore toracico
Raro: malattia simil-influenzale, dolore

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

1: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione
2: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "*Descrizione delle reazioni avverse selezionate*"

Informazioni aggiuntive sui singoli componenti

Le reazioni avverse precedentemente segnalate con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse con Telmisartan e

idroclorotiazide Pensa, anche se non osservate negli studi clinici con questo prodotto.

Telmisartan:

Le reazioni avverse si sono verificate con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e nei pazienti trattati con telmisartan.

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

Infezioni e infestazioni

Non comune: infezioni delle vie respiratorie superiori, infezioni delle vie urinarie inclusa cistite

Raro: sepsi anche con esito fatale ³

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: anemia

Raro: eosinofilia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: ipersensibilità, reazioni anafilattiche

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: iperkaliemia

Raro: ipoglicemia (in pazienti diabetici)

Patologie cardiache

Non comune: bradicardia

Patologie del sistema nervoso

Raro: sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: tosse

Molto raro: malattia polmonare interstiziale³

Patologie gastrointestinali

Raro: fastidio allo stomaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Raro: eczema, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Raro: artrosi, dolore tendineo

Patologie renali e urinarie
Non comune: danno renale (inclusa insufficienza renale acuta)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: astenia

Esami diagnostici
Raro: diminuzione dell'emoglobina

3: Per ulteriore descrizione, vedere sottoparagrafo "*Descrizione delle reazioni avverse selezionate*"

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che può portare a squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

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

Infezioni ed infestazioni
Non nota: scialoadenite

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non nota: anemia aplastica, anemia emolitica, insufficienza midollare, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario
Non nota: reazioni anafilattiche, ipersensibilità

Patologie endocrine
Non nota: diabete mellito non adeguatamente controllato

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non nota: anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia

Disturbi psichiatrici
Non nota: irrequietezza

Patologie del sistema nervoso
Non nota: confusione della mente

Patologie dell'occhio
Non nota: xantopsia, glaucoma acuto ad angolo chiuso

Patologie vascolari
Non nota: vasculite necrotizzante

Patologie gastrointestinali
Non nota: pancreatite, fastidio allo stomaco

Patologie epatobiliari
Non nota: ittero epatocellulare, ittero colestatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non nota: sindrome simil-lupoide, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non nota: debolezza

Patologie renali e urinarie
Non nota: nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non nota: piressia

Esami diagnostici
Non nota: trigliceridi aumentati

Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi)
Non nota: carcinoma cutaneo non melanocitico (carcinoma a cellule basali e carcinoma a cellule squamose)

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Funzione epatica anormale/patologia epatica

La maggior parte dei casi di funzione epatica anormale/patologia epatica 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 al 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 segnalati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

Carcinoma cutaneo non melanocitico: in base ai dati disponibili degli studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e NMSC (vedere anche 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio nell'uomo con telmisartan 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 segnalati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipokaliemia e ipocloremia) e ad ipovolemia causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può causare spasmi muscolari e/o accentuare le aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici 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. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Telmisartan e idroclorotiazide Pensa è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, il telmisartan, e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi componenti ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione sanguigna in maggior misura rispetto a ciascuno dei due principi attivi utilizzati da soli. Telmisartan e idroclorotiazide Pensa una volta al giorno produce riduzioni efficaci e graduali della pressione sanguigna in tutto l'intervallo di dose terapeutica.

Telmisartan è un antagonista specifico del recettore 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.

I livelli plasmatici di aldosterone sono diminuiti dal telmisartan. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chinasasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

Una dose di 80 mg di telmisartan somministrata a volontari sani, inibisce quasi completamente l'aumento pressorio indotto dall'angiotensina II. L'effetto inibitorio si mantiene per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione della pressione sanguigna si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo persiste costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni effettuate al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose

successiva (negli studi clinici controllati contro 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 sia la pressione 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 (dimostrata negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril). Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza comportare un effetto rebound. Negli studi clinici che confrontavano direttamente i due trattamenti antipertensivi, l'incidenza di tosse secca è stata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) nei pazienti di almeno 50 anni che avevano recentemente avuto un ictus è stata notata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto al placebo, 0,70% verso 0,49% [RR 1,43 (intervallo di confidenza 95%: 1,00 - 2,06)]; l'incidenza dei casi di sepsi fatali era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33%) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervallo di confidenza 95%: 1,14 - 3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. 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.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I diuretici tiazidici hanno un effetto sui meccanismi tubulari renali di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e di cloruro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento della perdita urinaria di potassio e bicarbonato, e diminuzioni del potassio sierico. La co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici, presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Con l'idroclorotiazide la diuresi inizia entro 2 ore e raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare. Gli effetti dell'associazione a dose fissa di telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

Carcinoma cutaneo non melanocitico: in base ai dati disponibili dagli studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione cumulativa dose-dipendente tra HCTZ e NMSC. Uno studio ha incluso una popolazione di 71.533 casi di BCC e di 8.629 casi di SCC abbinati a 1.430.833 e 172.462 controlli di popolazione, rispettivamente. L'uso elevato di HCTZ (≥ 50.000 mg cumulativo) è stato associato a un OR corretto di 1,29 (IC 95%: 1,23-1,35) per BCC e 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) per SCC. È stata osservata una chiara relazione cumulativa di risposta alla dose sia per BCC che per SCC. Un altro studio ha mostrato una possibile associazione tra cancro del labbro (SCC) ed esposizione a HCTZ: 633 casi di cancro del labbro sono stati abbinati a 63.067 controlli di popolazione, utilizzando una strategia di campionamento a rischio. Una relazione cumulativa dose-risposta è stata dimostrata con un OR corretto (IC 95%: 1.7-2.6) aumentato a OR 3.9 (3.0-4.9) per uso elevato (~ 25.000 mg) e OR 7.7 (5.7-10.5) per la dose cumulativa più alta (~ 100.000 mg) (vedere anche paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non sembra influenzare la farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento

Telmisartan: In seguito a somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan vengono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta del telmisartan a dosi di 40 mg e 160 mg è stata 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) di circa il 6% con la compressa da 40 mg e di circa il 19% dopo una dose da 160 mg. Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si prevede che la piccola riduzione dell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato oralmente non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160 mg con aumenti delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) più che proporzionali all'aumentare della dose.

In caso di somministrazione ripetuta il telmisartan non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: in seguito a somministrazione orale di Telmisartan e idroclorotiazide le concentrazioni massime di idroclorotiazide vengono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell'escrezione renale cumulativa di idroclorotiazide la biodisponibilità assoluta è stata di circa il 60%.

Distribuzione

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

Idroclorotiazide si lega alle proteine plasmatiche per il 68% ed il suo volume apparente di distribuzione è di 0,83-1,14 l/kg.

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione che forma un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto originario 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 viene metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: In seguito a somministrazione endovenosa o 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 interamente in forma immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è di circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è di 10-15 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce tra i pazienti anziani e i soggetti di età inferiore a 65 anni.

Genere

Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne rispetto agli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta della pressione sanguigna o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. C'è stata una tendenza a concentrazioni plasmatiche più elevate di idroclorotiazide nelle donne che nei soggetti di sesso maschile. Ciò non è considerato clinicamente rilevante.

Danno renale

L'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Sulla base di una modesta esperienza in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min) non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con funzionalità renale ridotta. Il telmisartan non viene rimosso dal sangue mediante emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta la velocità di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio tipico su 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.

Compromissione epatica

Studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica hanno mostrato un aumento nella biodisponibilità assoluta fino a quasi il 100%. Nei pazienti con compromissione epatica l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di sicurezza eseguiti 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 delle due sostanze in monoterapia. I risultati tossicologici osservati non sembrano avere alcuna rilevanza per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento dell'azoto ureico e della creatinemia), aumentata attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potevano essere prevenute/migliorate con la somministrazione orale di integratori salini e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Questi risultati sono stati considerati dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

Non sono state osservate evidenze di un chiaro 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.

Il telmisartan non ha mostrato evidenza di mutagenicità, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo con l'idroclorotiazide non è riuscita a dimostrare un'associazione tra il suo uso e un aumento di neoplasie.

Per il potenziale fetotossico dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide, vedere paragrafo 4.6.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo,
Maltosio,
Sodio idrossido,
Meglumina,
Povidone,
Magnesio stearato
Lattosio monoidrato
Titanio diossido
Macrogol 4000
Ipromellosa

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio (PA/Al/PVC-Al)

Blister con 28 compresse rivestite con film

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna speciale precauzione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pensa Pharma S.p.A., via Ippolito Rosellini, 12 - 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042698011 - "40 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PA/Al/PVC-Al

042698023 - "80 mg/12,5 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PA/Al/PVC-Al

042698035 - "80 mg/25 mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister PA/Al/PVC-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17/06/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO