

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan Pensa 20 mg compresse

Telmisartan Pensa 40 mg compresse

Telmisartan Pensa 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 20 mg di telmisartan

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

20 mg:

Compressa rotonda, leggermente biconvessa, bianca o quasi bianca, con inciso su un lato T20.

40 mg:

Compressa oblunga, leggermente biconvessa, bianca o quasi bianca, incisa su entrambi i lati e con impresso T40 su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

80 mg:

Compressa oblunga, leggermente biconvessa, bianca o quasi bianca, incisa su entrambi i lati e con impresso T80 su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Tattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della morbilità cardiovascolare in adulti con:

- malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (storia di coronaropatia, ictus o malattia arteriosa periferica) o
- diabete mellito di tipo 2 con danno documentato degli organi bersaglio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'ipertensione essenziale: La dose generalmente efficace è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose giornaliera di 20 mg. Nei casi in cui la pressione ottimale non viene raggiunta, la dose di telmisartan può essere aumentata ad un massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, il telmisartan può essere impiegato in

associazione con diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide che ha dimostrato un effetto additivo nell'abbassamento della pressione sanguigna con telmisartan. Quando si considera un aumento di dosaggio, si deve ricordare che il massimo effetto antipertensivo si ottiene generalmente 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Prevenzione cardiovascolare: La dose raccomandata è di 80 mg una volta al giorno. Non è noto se dosi inferiori a 80 mg di telmisartan sono efficaci nel ridurre la morbilità cardiovascolare. Quando si inizia la terapia con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare, si raccomanda un attento monitoraggio della pressione arteriosa e se appropriato può essere necessario un aggiustamento della dose per i farmaci che abbassano la pressione sanguigna.

Popolazioni speciali

Pazienti con danno renale

L'esperienza in pazienti con grave danno renale o in emodialisi è limitata. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale più bassa di 20 mg (vedere paragrafo 4.4). Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata.

Pazienti con compromissione epatica

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

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

I pazienti anziani

Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di telmisartan in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non si possono fare raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione

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

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

Telmisartan deve essere mantenuto nel blister sigillato a causa della proprietà igroscopica delle compresse. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

L'uso concomitante di Telmisartan 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 d'impiego

Gravidanza

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

Compromissione epatica

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

Ipertensione renovascolare

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

Danno renale e trapianto renale

Quando telmisartan viene somministrato a pazienti con funzione renale compromessa è raccomandato un controllo periodico dei livelli sierici del potassio e della creatinina. Non ci sono dati riguardo la somministrazione di telmisartan in pazienti con trapianto renale recente.

Ipovolemia intravascolare

Ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose di telmisartan, può verificarsi in pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di telmisartan. Volume e/o la deplezione di sodio devono essere corrette prima della somministrazione di telmisartan.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono principalmente dall'attività del

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

Iperaldosteronismo primario

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

Stenosi della valvola aortica e mitralica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

I pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti può insorgere ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto, in questi pazienti deve essere considerato un adeguato controllo della glicemia; quando indicato può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o antidiabetici.

Iperkaliemia

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

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

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, deve essere valutato il rapporto rischio-beneficio.

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

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

Si raccomanda un attento monitoraggio del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche

Come osservato per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, telmisartan e altri antagonisti dei recettori dell'angiotensina II sono apparentemente meno efficaci nel ridurre la pressione arteriosa nei neri che nei non-neri, forse a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Altro

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in

pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Digossina

Quando telmisartan *è stato somministrato in associazione con* digossina sono stati osservati aumenti mediani dei picchi di concentrazione plasmatica di digossina (49%) e concentrazione minima (20%). Quando si inizia, si aggiusta e si interrompe il telmisartan, si monitorano i livelli di digossina per mantenere i livelli all'interno dell'intervallo terapeutico.

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

L'insorgenza della iperkaliemia dipende dai fattori di rischio associati. Il rischio è aumentato nel caso delle suddette combinazioni di trattamento. Il rischio è particolarmente elevato in combinazione con diuretici risparmiatori di potassio e quando combinato con sostituti salini contenenti potassio. Una combinazione con ACE inibitori o FANS, ad esempio, presenta un minor rischio, a condizione che le precauzioni per l'uso siano seguite scrupolosamente.

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II come telmisartan, attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali ad esempio spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenente potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati segnalati durante la somministrazione concomitante di litio con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, incluso telmisartan. Se l'uso della combinazione risultasse necessario è raccomandato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede cautela

Farmaci anti-infiammatori non-steroidi

FANS (cioè l'acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, COX-2 inibitori e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione 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 funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione 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 l'AUC₀₋₂₄ e della C_{max} di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Diuretici (diuretici tiazidici o diuretici dell'ansa)

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

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante

Altri agenti antipertensivi

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

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

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

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

Corticosteroidi (per via sistemica):

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

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

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di telmisartan in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato

essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

E' noto che nella donna l'esposizione agli antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo e 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). In caso di 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 monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

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

Fertilità:

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che vertigini e sonnolenza possono occasionalmente verificarsi durante la terapia antiipertensiva, come quella con telmisartan.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

L'incidenza complessiva degli eventi avversi riportati con telmisartan è stata solitamente confrontabile al placebo (41,4% vs 43,9%) nel corso di studi controllati in pazienti trattati per l'ipertensione. L'incidenza degli eventi avversi non era correlata alla dose e non ha mostrato alcuna correlazione con il sesso, l'età o la razza dei pazienti. Il profilo di sicurezza di telmisartan in pazienti trattati per la riduzione della morbilità cardiovascolare era in linea con quello ottenuto nei pazienti trattati per l'ipertensione.

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state raccolte da studi clinici controllati effettuati in pazienti trattati per l'ipertensione e da segnalazioni post-marketing. L'elenco tiene in considerazione anche gli eventi avversi gravi e gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento, riportati in tre studi clinici a lungo termine che hanno incluso 21.642 pazienti trattati con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare fino a sei anni.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni

Non comune: Infezioni del tratto urinario inclusa cistite, infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite
Raro: Sepsi tra cui esito fatale¹

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: Anemia
Raro: Eosinofilia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazione anafilattica, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

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

Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia, depressione,
Raro: Ansia

Patologie del sistema nervoso

Non comune: Sincope
Raro: Sonnolenza

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbo della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

Patologie cardiache

Non comune: Bradicardia
Raro: Tachicardia

Patologie vascolari

Non comune: Ipotensione², ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Dispnea, tosse
Molto raro: Malattia polmonare interstiziale⁴

Patologie gastrointestinali

Non comune: Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito
Raro: Secchezza delle fauci, fastidio allo stomaco, disgeusia

Patologie epatobiliari

Raro: Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico³

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Prurito, iperidrosi, rash
Raro:	Angioedema (anche con esito fatale), eczema, eritema, orticaria, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune:	Dolore alla schiena (es. sciatica), spasmi muscolari, mialgia,
Raro:	Artralgia, dolore alle estremità, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)

Patologie renali e urinarie

Non comune:	Danno renale inclusa insufficienza renale acuta
-------------	---

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune:	Dolore toracico, astenia (debolezza)
Raro:	Malattia simil-influenzale

Esami diagnostici

Non comune:	Aumento della creatinina ematica
Raro:	Diminuzione dell'emoglobina, aumento di acido urico nel sangue, enzimi epatici aumentati, creatin-fosfochinasi ematica aumentata

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sepsi

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

Ipotensione

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

Funzionalità epatica anormale / disturbo epatico

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica anormale / disturbo epatico registrati successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggiori probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Malattia polmonare interstiziale

Casi di malattia polmonare interstiziale sono stati segnalati nell'esperienza post-marketing in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia, una relazione causale non è stata stabilita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi

reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

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

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

Trattamento: Telmisartan non viene eliminato mediante emodialisi. Il paziente deve essere attentamente monitorato, il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto e 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. Elettroliti sierici e la 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, non associati, codice ATC: C09CA07

Meccanismo d'azione:

Telmisartan è un antagonista attivo per via orale e specifico dei recettori dell'angiotensina II (tipo AT1). Telmisartan spiazza l'angiotensina II con un'elevata affinità 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. Il legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT2 e altri recettori AT meno caratterizzati. Il ruolo funzionale di questi recettori non è noto, 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), l'enzima che degrada anche la bradichinina. Pertanto non è atteso un potenziamento degli effetti avversi mediati dalla bradichinina.

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

Efficacia clinica e sicurezza:

Trattamento dell'ipertensione essenziale

Dopo la somministrazione della prima dose di telmisartan, l'attività antipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore. La riduzione massima della pressione si ottiene generalmente 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento e viene mantenuta durante la 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 ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal rapporto valle picco costantemente superiore all'80% dopo una dose di 40 e 80 mg di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo.

C'è un andamento apparente per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). A questo proposito i dati riguardanti la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono consistenti.

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influire sulla frequenza cardiaca. Il contributo dell'effetto diuretico e natriuretico del medicinale dovuto alla sua attività ipotensiva deve ancora essere definito. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di farmaci 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 pre-trattamento per un periodo di diversi giorni, senza comportare un effetto rebound.

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

Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, ramipril e della combinazione di telmisartan e ramipril sugli esiti cardiovascolari in 25.620 pazienti di 55 anni di età o più con una storia di malattia coronarica, ictus, TIA, arteriopatia periferica o diabete mellito tipo 2, accompagnati da evidenza di danno d'organo bersaglio (ad esempio retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che è 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 la combinazione di telmisartan 80 mg più ramipril 10 mg (n = 8502), e seguiti per un tempo di osservazione medio di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un effetto simile a ramipril nel ridurre l'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, infarto non fatale del miocardio, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata simile nei gruppi di telmisartan (16,7%) e ramipril (16,5%). Il rapporto di rischio per telmisartan vs 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 della mortalità per tutte le cause è stata di 11,6% e del 11,8% tra i pazienti trattati, rispettivamente con telmisartan e ramipril.

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

TRANSCEND ha randomizzato i pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET, a ricevere telmisartan 80 mg (n = 2954) o placebo (n = 2972), entrambi somministrati in aggiunta alla terapia standard. La durata media del follow-up è stato di 4 anni e 8 mesi. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata nell'incidenza dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto non fatale del miocardio, ictus non fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) [15,7% nel gruppo del telmisartan e 17,0% nel gruppo placebo, con un rapporto di rischio di 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. E' stato osservato un beneficio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint secondario composito pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto non fatale del miocardio e ictus non fatale [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Non c'è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (rapporto rischio 1.03, 95% CI 0,85-1,24).

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

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

Nello studio "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) nei pazienti di 50 anni e oltre, che recentemente avevano avuto un ictus, è stata notata un'aumentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (intervallo di confidenza 95% 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 trattati con placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervallo di confidenza al 95% 1,14 - 3,76)]. L'incremento osservato del tasso di insorgenza di sepsi associata 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 VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. Per maggiori informazioni vedere paragrafo "Prevenzione cardiovascolare".

VANEPHRON-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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di telmisartan nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a [18 anni non sono state stabilite](#).

Gli effetti di abbassamento della pressione arteriosa di due dosi di telmisartan sono stati valutati in 76 pazienti ipertesi, in gran parte sovrappeso di età compresa tra 6 e 18 anni (peso corporeo ≥ 20 kg e ≤ 120 kg, media 74,6 kg), dopo aver assunto telmisartan 1 mg / kg (n = 29 trattati) o 2 mg / kg (n = 31 trattati) durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Non è stata studiata la presenza di ipertensione secondaria. In alcuni pazienti studiati, le dosi utilizzate erano superiori a quelle raccomandate nel trattamento dell'ipertensione nella popolazione adulta, raggiungendo una dose giornaliera paragonabile a 160 mg, testata negli adulti. Dopo l'aggiustamento per gli effetti di gruppo di età i cambiamenti di SBP rispetto al basale (obiettivo primario) sono stati -14,5 (1,7) mm Hg nel gruppo telmisartan 2 mg / kg, -9,7 (1,7) mmHg nel gruppo telmisartan 1 mg / kg, 6,0 (2,4) nel gruppo placebo. I cambiamenti DBP regolati dal basale sono stati rispettivamente -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg e -3,5 (2,1) mm Hg. La variazione era dipendente dalla dose. I dati di sicurezza di questo studio in pazienti di età compresa tra 6 e 18 anni sono generalmente simili a quelli osservati negli adulti. La sicurezza del trattamento a lungo termine di telmisartan nei bambini e negli adolescenti non è stata valutata.

Un aumento degli eosinofili riportati in questa popolazione di pazienti non è stato registrato negli adulti. Il suo significato clinico e la pertinenza non sono noti.

[I dati](#) disponibili [non consentono di trarre conclusioni](#) sull'efficacia e la sicurezza del telmisartan in popolazione ipertensiva pediatrica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

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

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

Linearità / non-linearità:

La lieve riduzione dell'AUC non dovrebbe causare una riduzione dell'efficacia terapeutica.

Non esiste una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. C_{max} e, in misura minore, l'AUC non aumentano in misura proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Distribuzione:

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

Biotrasformazione:

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

Eliminazione:

Telmisartan è caratterizzato da una cinetica di decadimento biesponenziale con un'emivita di eliminazione terminale > 20 ore. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) e, in misura minore, l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica -tempo (AUC), aumentano in misura non proporzionale alla dose. Non vi è alcuna evidenza di accumulo clinicamente rilevante se il telmisartan viene assunto alla dose raccomandata. Le concentrazioni plasmatiche sono superiori nelle femmine che nei maschi senza influenza rilevante sull'efficacia.

Dopo la somministrazione orale (ed endovenosa), il telmisartan viene escreto quasi esclusivamente con le feci, soprattutto in forma immodificata. L'escrezione urinaria cumulativa è <1% della dose. La clearance plasmatica totale (Cl_{tot}) è elevata (ca. 1.000 ml / min) se confrontata al flusso plasmatico epatico (ca. 1.500 ml / min).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di due dosi di telmisartan è stata valutata come obiettivo secondario nei pazienti ipertesi (n = 57) dai 6 ai 18 anni dopo la somministrazione di telmisartan 1 mg / kg o 2 mg / kg durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Gli obiettivi farmacocinetici comprendevano la determinazione dello stato stadio di telmisartan nei bambini e negli adolescenti e l'investigazione delle differenze di età. Sebbene lo studio fosse troppo piccolo per una valutazione significativa della farmacocinetica dei bambini sotto i 12 anni, i risultati sono generalmente coerenti con i risultati negli adulti e confermano la non linearità del telmisartan, in particolare per la C_{max}.

Genere

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, con C_{max} e AUC rispettivamente 3 e 2 volte superiori nelle femmine rispetto ai maschi.

Anziani

La farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani e quelli con meno di 65 anni.

Danno renale

Nei pazienti con danno renale lieve, moderato o grave sono state osservate concentrazioni plasmatiche doppie. Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche inferiori sono state osservate nei pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi. Telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche in pazienti affetti da insufficienza renale e non può essere eliminato con la dialisi. L'emivita di eliminazione non varia in pazienti con danno renale.

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici di sicurezza dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quelle del range clinico terapeutico hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni dell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatinemia), così come un aumento del potassio sierico in animali normotesi. Nei cani sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nei ratti e cani sono stati anche osservate lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Meglumina
Povidone (K-29/32)
Sodio idrossido
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la Conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in Al/Al-PVC-OPA

Astuccio da 28 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Non sono richieste precauzioni particolari

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

042866018 - "20 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL/PVC/OPA

042866020 - "40 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL/PVC/OPA

042866032 - "80 mg compresse" 28 compresse in blister AL/AL/PVC/OPA

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Agenzia Italiana del Farmaco