

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telspes 20 mg compresse  
Telspes 40 mg compresse  
Telspes 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

Compresse.

#### **Telspes 20 mg compresse**

Compresse da bianche a biancastre, rotonde, con impresso "20" su di un lato e lisce sull'altro lato.  
Dimensioni: diametro di circa 7,5 mm; spessore: tra 2,60 mm e 3,20 mm

#### **Telspes 40 mg compresse**

Compresse da bianche a biancastre, di forma oblunga, biconvesse, con impresso "40" su di un lato e lisce sull'altro lato.  
Dimensioni: lunghezza x larghezza 14 x 6 mm; spessore: tra 3,60 mm e 4,20 mm

#### **Telspes 80 mg compresse**

Compresse da bianche a biancastre, di forma oblunga, biconvesse, con impresso "80" su di un lato e lisce sull'altro lato.  
Dimensioni: lunghezza x larghezza 18 x 8 mm; spessore: tra 4,60 mm e 5,20 mm

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Iperensione

Trattamento dell'iperensione essenziale negli adulti.

##### Prevenzione cardiovascolare

Riduzione della morbilità cardiovascolare in pazienti adulti con:

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

## **Posologia**

### **Trattamento dell'ipertensione essenziale:**

La dose generalmente efficace è di 40 mg una volta al giorno. Alcuni pazienti possono trarre già beneficio dalla dose di 20 mg una volta al giorno. Nei casi in cui non viene raggiunto il controllo pressorio, la dose di telmisartan può essere aumentata fino ad un massimo di 80 mg una volta al giorno. In alternativa, il telmisartan può essere impiegato in associazione con diuretici tiazidici, come l'idroclorotiazide, che ha dimostrato di avere, in associazione a telmisartan, un effetto additivo in termini di riduzione della pressione. Qualora si prenda in considerazione un aumento di dosaggio, si deve tenere presente che il massimo effetto antipertensivo si ottiene generalmente da quattro a otto settimane dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1).

### **Prevenzione cardiovascolare:**

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

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

### **Popolazioni speciali:**

#### **Pazienti con compromissione renale:**

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

#### **Pazienti con compromissione epatica:**

Telspes è controindicato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata la dose non deve superare 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

#### **Pazienti anziani:**

Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

#### **Popolazione pediatrica:**

La sicurezza e l'efficacia di Telspes nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

#### **Modo di somministrazione**

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

#### ***Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale***

A causa delle proprietà igroscopiche delle compresse, telmisartan deve essere tenuto nel blister sigillato. Le compresse devono essere rimosse dal blister immediatamente 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 alle vie biliari
- Compromissione epatica grave

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Gravidanza:

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

##### Compromissione epatica:

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

##### Ipertensione renovascolare:

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

##### Compromissione renale e trapianto renale:

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

##### Ipovolemia intravascolare:

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

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state riportate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di prodotti medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. somministrando telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la somministrazione concomitante è ritenuta necessaria, si raccomanda uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

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

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

#### Aldosteronismo primario:

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

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

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

#### Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici

In questi pazienti può verificarsi ipoglicemia durante il trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti deve essere considerato un appropriato monitoraggio della glicemia; quando indicato, può essere necessario un aggiustamento della dose di insulina o di antidiabetici.

#### Iperkaliemia:

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

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

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

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

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

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

#### Differenze etniche:

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

#### Altro:

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

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

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

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

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

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

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

##### Litio:

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

#### ***Uso concomitante che richiede cautela***

##### Medicinali antinfiammatori non steroidei:

I FANS (cioè acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto

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

In uno studio la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell' $AUC_{0-24}$  e della  $C_{max}$  di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

#### 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 dei liquidi 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 ipotensivo di telmisartan può essere aumentato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

Sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche ci si può aspettare che i seguenti medicinali possano potenziare gli effetti ipotensivi di tutti gli antipertensivi incluso telmisartan: baclofene, amifostina. Inoltre l'ipotensione ortostatica può essere aggravata da alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi.

#### Corticosteroidi (per via sistemica):

Riduzione dell'effetto antipertensivo.

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

#### Gravidanza:

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

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di Telspes in donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA), un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento:

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

#### Fertilità:

Negli studi preclinici, non è stato osservato alcun effetto di Telspes 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 come Telspes potrebbero occasionalmente verificarsi vertigini e sonnolenza.

### 4.8 Effetti indesiderati

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse gravi al farmaco includono reazione anafilattica ed angioedema che possono verificarsi raramente ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) e insufficienza renale acuta.

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

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

#### *b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ )

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

#### **Infezioni e infestazioni**

Non comune: | Infezioni del tratto urinario inclusa cistite, infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite

Raro: | Sepsis incluso esito fatale<sup>1</sup>

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Non comune: | Anemia

Raro: | Eosinofilia, trombocitopenia

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Raro: | Reazione anafilattica, ipersensibilità

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Non comune:	Iperkaliemia
Raro:	Ipoglicemia (in pazienti diabetici)
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune:	Insonnia, depressione
Raro:	Ansia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Non comune:	Sincope
Raro:	Sonnolenza
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Raro:	Disturbi della vista
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune:	Vertigini
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune:	Bradycardia
Raro:	Tachycardia
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune:	Ipotensione <sup>2</sup> , ipotensione ortostatica
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune:	Dispnea, tosse
Molto raro:	Malattia polmonare interstiziale <sup>4</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Non comune:	Dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito
Raro:	Secchezza delle fauci, disturbo gastrico
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Raro:	Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico <sup>3</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Prurito, iperidrosi, rash
Raro:	Angioedema (anche con esito fatale), eczema, eritema, orticaria, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune:	Dolore alla schiena (ad es. sciatica), spasmi muscolari, mialgia
Raro:	Artralgia, dolori alle estremità, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune:	Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune:	Dolore toracico, astenia (debolezza)
Raro:	Malattia simil-influenzale
<b>Esami diagnostici</b>	
Non comune:	Aumento della creatinina nel sangue
Raro:	Calo dell'emoglobina, aumento di acido urico nel sangue, enzimi epatici aumentati, creatina fosfochinasi aumentata nel sangue

1, 2, 3, 4: per ulteriori descrizioni, vedere il sottoparagrafo “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Sepsi

Nello studio PROFESS è stata osservata un'augmentata 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 riportata come comune nei pazienti con pressione arteriosa controllata che sono stati trattati con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare in aggiunta alla terapia standard.

#### Funzionalità epatica alterata / disturbo epatico

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

#### Malattia polmonare interstiziale

Nell'esperienza post-marketing sono stati riferiti casi di malattia polmonare interstiziale in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita un'associazione temporale.

#### 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 l'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, non associati, codice ATC C09CA07.

#### Meccanismo d'azione:

Telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) specifico ed attivo per via orale. Telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Telmisartan si lega selettivamente al recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti il ruolo funzionale di questi recettori né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

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

Efficacia e sicurezza clinica:

#### Trattamento dell'ipertensione essenziale

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

L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione arteriosa. Ciò è confermato dal fatto che il rapporto tra le concentrazioni minime e massime di telmisartan negli studi clinici controllati verso placebo rimane costantemente superiore all'80 % dopo una dose di 40 mg e 80 mg. C'è un apparente trend per una relazione tra la dose e il tempo di ritorno ai valori basali della pressione arteriosa sistolica (PAS). Da questo punto di vista, i dati che riguardano la pressione arteriosa diastolica (PAD) non sono invece consistenti.

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

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

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

#### Prevenzione cardiovascolare

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50 % circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo ( $AUC_{0-\infty}$ ) di telmisartan varia tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19 % circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

### Linearità/Non-linearità

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

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

### ***Popolazioni speciali***

#### Genere:

Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, con  $C_{max}$  e AUC nelle donne, rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

#### Pazienti anziani:

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

#### Compromissione renale:

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

#### Compromissione epatica:

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

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio idrossido  
Povidone  
Meglumina  
Mannitolo (E421)  
Crospovidone  
Talco  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

20 mg: 24 mesi  
40 mg, 80 mg: 36 mesi

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Le compresse di telmisartan sono confezionate in due tipi di confezioni blister:

Blister a strappo: consistente in foglio sagomato in OPA/alluminio/PVC e foglio di copertura in carta/PET/alluminio.

Blister a pressione: consistente in foglio sagomato in OPA/alluminio/PVC e in un foglio di copertura liscio in alluminio.

Confezioni:

Compresse da 20 mg: 14, 28, 56 e 98 compresse.

Compresse da 40 mg: 14, 28, 30, 56, 90, 98 e 360 compresse.

Compresse da 80 mg: 14, 28, 30, 56, 90, 98 e 360 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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**

Specifar S.A.

1, 28 Octovriou str., 12351, Ag Varvara, Atene

Grecia

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

AIC n. 041822026 - "20 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822038 - "20 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822040 - "20 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822053 - "20 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822065 - "20 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822077 - "20 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822089 - "20 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822091 - "20 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822103 - "40 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822115 - "40 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822127 - "40 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822139 - "40 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822141 - "40 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822154 - "40 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822166 - "40 Mg Compresse" 360 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822178 - "40 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822180 - "40 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822192 - "40 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822204 - "40 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822216 - "40 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822228 - "40 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822230 - "40 Mg Compresse" 360 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822242 - "80 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822255 - "80 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822267 - "80 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822279 - "80 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822281 - "80 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822293 - "80 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822305 - "80 Mg Compresse" 360 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Carta/Pet/Al  
AIC n. 041822317 - "80 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822329 - "80 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822331 - "80 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822343 - "80 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822356 - "80 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822368 - "80 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al  
AIC n. 041822370 - "80 Mg Compresse" 360 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

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

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