

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 40 mg/12,5 mg compresse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 40 mg/12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

ogni compressa contiene 84,00 mg di lattosio monoidrato e 169,94 mg di mannitolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa oblunga, biconvessa, a due strati, con uno strato di colore da bianco a biancasto e uno strato di colore rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in associazione a dose fissa (40 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con telmisartan in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di titolare la dose di ciascuno dei singoli componenti prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

- Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 40 mg/12,5 mg compresse può essere somministrato a quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con Telmisartan 40 mg.
- Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 40 mg/12,5 mg compresse può essere somministrato a quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con Telmisartan 80 mg.

Popolazioni speciali:

Pazienti con danno renale: si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica: nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 40 mg/12,5 mg

compresse una volta al giorno. Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse non è indicato in pazienti con grave compromissione epatica. I tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica:

la sicurezza e l'efficacia di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 e della somministrazione del medicinale

Le compresse di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

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 un medicinale sulfonamide-derivato).
- 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.

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

Compromissione epatica: Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 Alembic compresse deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti con compromissione 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 Idroclorodiazide Alembic compresse non deve essere usato in pazienti con danno renale grave (cioè clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti con danno renale da lieve a moderata è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta può verificarsi azotemia associata ai diuretici tiazidici.

Ipovolemia intravascolare: può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, in pazienti volume e/o sodio-depleti da forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare la somministrazione di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone: come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state segnalate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

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 Alembic compresse non è raccomandato.

Stenosi della valvola mitralica e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come con altri vasodilatatori, è indicata particolare cautela in pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitralica, o di 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 si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; può essere richiesto un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, sono stati riportati effetti minimi o non ne 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 trattamento con diuretici deve essere effettuato a intervalli regolari il controllo periodico degli elettroliti sierici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza 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 con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

- Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) dal telmisartan contenuto in Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, può verificarsi iperkaliemia. Sebbene non sia stata documentata iperkaliemia clinicamente significativa associata all'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. I diuretici risparmiatori di potassio, gli integratori di potassio e i sostituti del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di un iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere interrotti prima di effettuare test della funzione paratiroidea.

Ipomagnesiemia

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio che può portare a ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.5).

Mannitolo e lattosio monoidrato: questo medicinale contiene lattosio monoidrato e mannitolo. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio e/o 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, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione nera di ipertesi.

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 diipersensibilità 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.

Sono stati segnalati casi di reazioni di fotosensibilità con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso: l'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale. 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 immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

L'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o danno renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

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 Alembic compresse). La co-somministrazione di litio e Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale associazione si rivelasse essenziale, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri

diuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati): se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperkaliemia (ad es. ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica): se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico: si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse è somministrato con questi medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale: ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai 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.

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina): può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina: la metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata alla idroclorotiazide.

Resine colestiramina e colestipolo: l'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei: i FANS (ad es. 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 indurre 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 poi periodicamente.

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

Amine pressorie (ad es., noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina): l'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (ad es. probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo): può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o 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 di calcio sierico a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorati ed il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido: l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

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

Amantadina: i tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es., ciclofosfamide, metotrexato): i tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di 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:

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 sull'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse nelle donne in gravidanza. Studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di 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 inibitori del recettore dell'angiotensina II, simili rischi possono esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno

pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad inibitori del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale umana (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 inibitore 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 inibitori del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi negli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta.

Sulla base del meccanismo d'azione farmacologica di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

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

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, ad eccezione di rare situazioni in cui non possano essere usati altri trattamenti.

Allattamento:

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse durante l'allattamento, questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento e sono preferibili trattamenti alternativi con un miglior profilo di sicurezza durante l'allattamento, soprattutto durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro. L'idroclorotiazide è escreto nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi, provocando intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse durante l'allattamento non è raccomandato. Qualora Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse fosse usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

Fertilità:

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che con la terapia antipertensiva, quale Telmisartan Idroclorotiazide Alembic compresse, potrebbero occasionalmente verificarsi capogiro o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

a. 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 Alembic compresse 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.

b. 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 che con il placebo sono di seguito riportate secondo la classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per ciascuno dei componenti dati singolarmente, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza secondo la 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 ed infestazioni	
Raro:	bronchite, faringite, sinusite
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico ¹
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:	disturbi visivi, 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 (polmonite ed edema polmonare inclusi)
Patologie gastrointestinali	
Non comune:	diarrea, bocca secca, flatulenza
Raro:	dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite
Patologie epatobiliari	
Raro:	funzionalità epatica alterata/patologia epatica ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia
Raro:	artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	dolore toracico
Raro:	malattia simil-influenzale, dolore
Esami diagnostici	
Non comune:	aumento dell'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 4.8.c

Informazioni supplementari sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, 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. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di almeno 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Infezioni ed infestazioni	
Non comune:	infezioni delle vie respiratorie superiori, infezione del tratto urinario 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 nota:	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 interstiziale ³
Patologie gastrointestinali	
Raro:	fastidio allo stomaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	eczema, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	
Raro:	artrosi, dolore ai tendini
Patologie renali ed 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 4.8.c

Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse di frequenza non nota 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:	stordimento

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, necrosi tossica epidermica
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	
Non nota:	debolezza
Patologie renali ed urinarie	
Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	piressia
Esami diagnostici	
Non nota:	aumento dei trigliceridi

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

1) Funzione epatica anormale / patologia epatica

La maggior parte dei casi di funzione epatica anormale / patologia epatica segnalati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

2) Sepsi

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

3) "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."

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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è stata stabilita.

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 dell'idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti

dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non è noto il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

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

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antiipertensivo 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 sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influenzare la frequenza cardiaca. L'efficacia antiipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antiipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound dell'ipertensione.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antiipertensivi.

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

Gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è del tutto noto. I diuretici tiazidici influiscono sul riassorbimento degli elettroliti a livello dei meccanismi dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro 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 incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l'idroclorotiazide l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

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

Gli effetti della associazione a dose fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non sembra avere effetto sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento: telmisartan: dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di telmisartan pari a 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 una compressa da 40 mg e di circa il 19% dopo una dose da 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato per via orale non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160 mg con incrementi delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) più che proporzionali all'aumentare della dose. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: dopo somministrazione orale di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 del 60% circa.

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

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

Biotrasformazione

Telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione a formare un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto precursore è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo. Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ^{14}C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: in seguito a somministrazione endovenosa o orale di telmisartan marcato con ^{14}C la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci

attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore

L'idroclorotiazide è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani: la farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Sesso: le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta alla pressione sanguigna o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Danno renale: l'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale ridotta, sulla base dell'esperienza limitata in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min). Il telmisartan non viene rimosso dal sangue con l'emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio tipico condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica: negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato 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 condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. I risultati tossicologici osservati non sembrano rilevanti rispetto all'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi salini orali e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore

peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.

Telmisartan non ha mostrato alcuna evidenza di mutagenicità, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo sull'utilizzo dell'idroclorotiazide non ha mostrato l'esistenza di una correlazione tra il suo uso e l'aumento di neoplasie.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Idrossido di sodio

Meglumine

Povidone (K25)

Sodio stearil fumarato

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Colore: Miscela del pigmento PB-24880 rosa

Composizione dei coloranti: Lattosio Monoidrato, Ferro ossido rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (blister con formatura a freddo e foglio di alluminio non stampato). Un blister contiene 10 compresse.

"Formato delle confezioni: Blister con 10 compresse"

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd

Palazzo Pietro Stiges, 103, Strait Street, Valleta VLT

Malta

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043007018 - "40mg/12,5mg Compresse" 10 Compresse In Blister Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/12,5 mg compresse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/12,5 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 180,50 mg di lattosio monoidrato e 339,88 mg di mannitolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa oblunga, biconvessa, a due strati, con uno strato di colore da bianco a biancastro e uno strato di colore rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in associazione a dose fissa (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con telmisartan in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di titolare la dose di ciascuno dei singoli componenti prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

- Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/12,5 mg compresse può essere somministrato a quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con Telmisartan 80 mg.

- Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/12,5 mg compresse può essere somministrato a quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con Telmisartan 80 mg.

Popolazioni speciali:

Pazienti con danno renale: si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica: nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/12,5 mg compresse una volta al giorno. Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse non è indicato in pazienti con grave compromissione epatica. I tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica:

la sicurezza e l'efficacia di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 e della somministrazione del medicinale.

Le compresse di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

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 un medicinale sulfonamide-derivato).
- 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.

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

Compromissione epatica: Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 Alembic compresse deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti con compromissione 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 Alembic compresse non deve essere usato in pazienti con danno renale grave (cioè clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta può verificarsi azotemia associata ai diuretici tiazidici.

Ipovolemia intravascolare: può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, in pazienti volume e/o sodio-depleti da forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare la somministrazione di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone: come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state segnalate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

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 Alembic compresse non è raccomandato.

Stenosi della valvola mitralica e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come con altri vasodilatatori, è indicata particolare cautela in pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitralica, o di 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 si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; può essere richiesto un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse sono stati riportati effetti minimi o non ne 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 trattamento con diuretici deve essere effettuato a intervalli regolari il controllo periodico degli elettroliti sierici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza 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 con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

- Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) dal telmisartan contenuto in Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, può verificarsi iperkaliemia. Sebbene non sia stata documentata iperkaliemia clinicamente significativa associata all'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. I diuretici risparmiatori di potassio, gli integratori di potassio e i sostituti del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di un iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere interrotti prima di effettuare test della funzione paratiroidea.

Ipomagnesiemia

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio che può portare a ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Mannitolo e lattosio monoidrato: questo medicinale contiene lattosio monoidrato e mannitolo. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio e/o 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, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione nera di ipertesi.

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.

Sono stati segnalati casi di reazioni di fotosensibilità con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso: L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale. 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 immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

l'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o danno renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandato in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

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 Alembic compresse). La co-somministrazione di litio e Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale associazione si rivelasse essenziale, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati): se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperkaliemia (ad es. ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica): se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico: si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse è somministrato con questi medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale: ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai 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.

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina): può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina: la metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata alla idroclorotiazide.

Resine colestiramina e colestipolo: l'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei: i FANS (ad es. 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 indurre 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 poi periodicamente.

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

Amine pressorie (ad es., noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina): l'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (ad es. probenecid, sulfonpirazone e allopurinolo): può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfonpirazone. 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 di calcio sierico a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorati ed il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido: l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

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

Amantadina: i tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es., ciclofosfamide, metotrexato): i tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di 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:

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 sull'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse nelle donne in gravidanza. Studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di 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 inibitori del recettore dell'angiotensina II, simili rischi possono esistere anche per questa classe dimedicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad inibitori del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale umana (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 inibitore 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 inibitori del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi negli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta.

Sulla base del meccanismo d'azione farmacologica di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale la precalmipsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, ad eccezione di rare situazioni in cui non possano essere usati altri trattamenti.

Allattamento:

poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse durante l'allattamento, questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento e sono preferibili trattamenti alternativi con un miglior profilo di sicurezza

durante l'allattamento, soprattutto durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro. L'idroclorotiazide è escreto nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi, provocando intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse durante l'allattamento non è raccomandato. Qualora Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse fosse usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

Fertilità:

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che con la terapia antipertensiva, quale Telmisartan Idroclorotiazide Alembic compresse, potrebbero occasionalmente verificarsi capogiro o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

a. 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 Alembic compresse 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.

b. 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 che con il placebo sono di seguito riportate secondo la classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per ciascuno dei componenti dati singolarmente, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza secondo la 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 ed infestazioni	
Raro:	bronchite, faringite, sinusite
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico ¹
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:	disturbi visivi, 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 (polmonite ed edema polmonare inclusi)
Patologie gastrointestinali	

Non comune:	diarrea, bocca secca, flatulenza
Raro:	dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite
Patologie epatobiliari	
Raro:	funzionalità epatica alterata/patologia epatica ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia
Raro:	artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	dolore toracico
Raro:	malattia simil-influenzale, dolore
Esami diagnostici	
Non comune:	aumento dell'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 4.8.c

Informazioni supplementari sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, 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. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di almeno 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

:

Infezioni ed infestazioni	
Non comune:	infezioni delle vie respiratorie superiori, infezione del tratto urinario 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 nota:	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 interstiziale ³

Patologie gastrointestinali	
Raro:	fastidio allo stomaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	eczema, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	
Raro:	artrosi, dolore ai tendini
Patologie renali ed 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 4.8.c

Idroclorotiazide:

l'idroclorotiazide può causare o esacerbare ipovolemia, che potrebbe determinare uno 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:	stordimento
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, del tessuto connettivo e osseo	
Non nota:	debolezza
Patologie renali ed urinarie	
Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	piressia
Esami diagnostici	

Non nota:	aumento dei trigliceridi
-----------	--------------------------

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

1) Funzione epatica anormale / patologia epatica

La maggior parte dei casi di funzione epatica anormale / patologia epatica segnalati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

2) Sepsi

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

3) "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."

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 sito web dell' Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell' uomo sono limitate. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è stata stabilita.

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 dell' idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L' ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all' uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non è noto il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

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

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi entro 3 ore dalla somministrazione della prima dose di telmisartan. La massima riduzione dei valori pressori si ottiene generalmente dopo 4-8 settimane dall'inizio del trattamento e viene mantenuta nel corso della terapia a lungo termine. L'effetto antipertensivo si protrae costantemente per 24 ore dopo la somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni ambulatoriali della pressione sanguigna. Ciò è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati verso placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influenzare la frequenza cardiaca. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound dell'ipertensione.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

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

Gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

L’idrocloreotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell’effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è del tutto noto. I diuretici tiazidici influiscono sul riassorbimento degli elettroliti a livello dei meccanismi dei tubuli renali, incrementando direttamente l’ escrezione di sodio e di cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L’ azione diuretica dell’ idrocloreotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l’ attività della renina plasmatica, aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l’ idrocloreotiazide l’ effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l’ azione persiste per circa 6-12 ore.

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

Gli effetti della associazione a dose fissa telmisartan/idrocloreotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idrocloreotiazide e di telmisartan non sembra avere effetto sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento: Telmisartan: Dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta di telmisartan pari a 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 una compressa da 40 mg e di circa il 19% dopo una dose da 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell’ AUC causi una riduzione dell’ efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato per via orale non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160 mg con incrementi delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) più che proporzionali all’ aumentare della dose. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idrocloreotiazide: Dopo somministrazione orale di Telmisartan e Idrocloreotiazide Alembic compresse le concentrazioni massime di idrocloreotiazide vengono raggiunte in circa 1,0-3,0 ore. Sulla base dell’ escrezione renale cumulativa di idrocloreotiazide la biodisponibilità assoluta è del 60% circa.

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

tissutale.

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

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione a formare un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto precursore è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo. Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ¹⁴C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

Pazienti anziani: la farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Sesso: le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta alla pressione sanguigna o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Danno renale: l'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale ridotta, sulla base dell'esperienza limitata in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min). Il telmisartan non viene rimosso dal sangue con l'emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio tipico condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica: negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato 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 condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno

evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. I risultati tossicologici osservati non sembrano rilevanti rispetto all'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi salini orali e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

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

Telmisartan non ha mostrato alcuna evidenza di mutagenicità, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo sull'utilizzo dell'idroclorotiazide non ha mostrato l'esistenza di una correlazione tra il suo uso e l'aumento di neoplasie.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Idrossido di sodio

Meglumine

Povidone (K25)

Sodio stearil fumarato

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Colore: Miscela del pigmento PB-24880 rosa

Composizione dei coloranti: Lattosio Monoidrato, Ferro ossido rosso

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (blister con formatura a freddo e foglio di alluminio non stampato). Un blister contiene 10 compresse.

"Formato delle confezioni: Blister con 10 compresse"

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd

Palazzo Pietro Stiges, 103, Strait Street, Valleta VLT

Malta

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043007020 - "80mg/12,5mg Compresse" 10 Compresse In Blister Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/25 mg compresse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/25 mg compresse.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 25 mg di idroclorotiazide

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa contiene 169,40 mg di lattosio monoidrato e 339,88 mg di mannitolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa oblunga, biconvessa, a due strati, con uno strato di colore da bianco a biancastro e uno strato di colore rosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in associazione a dose fissa (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con telmisartan in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di titolare la dose di ciascuno dei singoli componenti prima di passare all'associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

- Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/25 mg compresse può essere somministrato a quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/12,5 mg compresse o in pazienti che sono stati precedentemente stabilizzati con telmisartan e idroclorotiazide somministrati separatamente.
- Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse è anche disponibile alle concentrazioni di 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg

Popolazioni speciali:

Pazienti con danno renale: si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica: nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic 80 mg/25 mg compresse una volta al giorno. Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse non è indicato in pazienti con grave compromissione epatica. I tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani: non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica:

la sicurezza e l'efficacia di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 e della somministrazione del medicinale.

Le compresse di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic devono essere conservate nel blister sigillato a causa delle loro caratteristiche igroscopiche. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione.

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 un medicinale sulfonamide-derivato).
- 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.

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

Compromissione epatica: Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 Alembic compresse deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti con compromissione epatica.

Iperensione 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 Alembic compresse non deve essere usato in pazienti con danno renale grave (cioè clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse in pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzionalità renale ridotta può verificarsi azotemia associata ai diuretici tiazidici.

Ipovolemia intravascolare: può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, in pazienti volume e/o sodio-depleti da forte terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare la somministrazione di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone: come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono state segnalate ipotensione, sincope, iperkaliemia e alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di medicinali che influenzano questo sistema. Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. per somministrazione di telmisartan con altri bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone) non è pertanto raccomandato. Se la co-somministrazione è considerata necessaria, si consiglia uno stretto monitoraggio della funzionalità renale.

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 Alembic compresse non è raccomandato.

Stenosi della valvola mitralica e aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva: come con altri vasodilatatori, è indicata particolare cautela in pazienti che soffrono di stenosi aortica o mitralica, o di 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 si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; può essere richiesto un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto.

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

Squilibrio elettrolitico: Come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici deve essere effettuato a intervalli regolari il controllo periodico degli elettroliti sierici.

I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza 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 con un apporto non adeguato di elettroliti per via orale e nei pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafo 4.5).

- Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT₁) dal telmisartan contenuto in Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, può verificarsi iperkaliemia. Sebbene non sia stata documentata iperkaliemia clinicamente significativa associata all'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, i fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. I diuretici risparmiatori di potassio, gli integratori di potassio e i sostituti del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

- Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di un iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere interrotti prima di effettuare test della funzione paratiroidea.

Ipomagnesemia

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio che può portare a ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Mannitolo e lattosio monoidrato: questo medicinale contiene lattosio monoidrato e mannitolo. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio e/o 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, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione nera di ipertesi.

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.

Sono stati segnalati casi di reazioni di fotosensibilità con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si manifesta una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di interrompere il trattamento. Se la risomministrazione del diuretico è

ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte ai raggi solari o ai raggi UVA artificiali.

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso: L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguenti miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio dell'assunzione del medicinale. 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 immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

l'associazione di telmisartan con aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o danno renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandato in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3, 4.4).

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 Alembic compresse). La co-somministrazione di litio e Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale associazione si rivelasse essenziale, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipokaliemia (ad es. altri diuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica, acido salicilico e derivati): se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Questi medicinali possono potenziare l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperkaliemia (ad es. ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostitutivi del sale contenenti potassio, ciclosporina od altri medicinali quali l'eparina sodica): se questi medicinali devono essere prescritti con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, si raccomanda di monitorare i livelli plasmatici di potassio. Sulla base dell'esperienza acquisita con l'uso di altri medicinali che inibiscono il sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante dei suddetti medicinali può indurre un aumento del potassio sierico e pertanto non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati da alterazioni del potassio sierico: si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse è somministrato con questi medicinali influenzati dalle alterazioni di potassio sierico (ad es. glicosidi della digitale, antiaritmici) ed i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipokaliemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

- antiaritmici di classe Ia (ad es., chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad es., amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad es., tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozone, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es., bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, terfenadina, vincamina IV).

Glicosidi della digitale: ipokaliemia o ipomagnesiemia indotte dai 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.

Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina): può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina: la metformina deve essere utilizzata con cautela: rischio di acidosi lattica indotta da una possibile insufficienza renale funzionale correlata alla idroclorotiazide.

Resine colestiramina e colestipolo: l'assorbimento dell'idroclorotiazide è ridotto in presenza di resine a scambio anionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei: i FANS (ad es. 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 indurre 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 poi periodicamente.

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

Amine pressorie (ad es., noradrenalina): l'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina): l'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

Medicinali utilizzati nel trattamento della gotta (ad es. probenecid, sulfipirazone e allopurinolo): può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dei medicinali uricosurici poiché l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazone. 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 di calcio sierico a causa di una diminuzione dell'escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli di calcio sierico devono essere monitorati ed il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

Beta-bloccanti e diazossido: l'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può

essere incrementato dai tiazidici.

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

Amantadina: i tiazidici possono aumentare il rischio degli effetti indesiderati causati dall'amantadina.

Agenti citotossici (ad es., ciclofosfamide, metotrexato): i tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di 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:

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 sull'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse nelle donne in gravidanza. Studi condotti in animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di 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 inibitori del recettore dell'angiotensina II, simili rischi possono esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad inibitori del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale umana (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 inibitore 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 inibitori del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi negli animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la

placenta.

Sulla base del meccanismo d'azione farmacologica di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'edemagestazionale, l'ipertensione gestazionale o la precalmipsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usato per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza, ad eccezione di rare situazioni in cui non possano essere usati altri trattamenti.

Allattamento:

poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse durante l'allattamento, questo medicinale non è raccomandato durante l'allattamento e sono preferibili trattamenti alternativi con un miglior profilo di sicurezza durante l'allattamento, soprattutto durante l'allattamento di un neonato o di un neonato prematuro. L'idroclorotiazide è escreto nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici ad alti dosaggi, provocando intensa diuresi possono inibire la produzione di latte. L'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse durante l'allattamento non è raccomandato. Qualora Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse fosse usato durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

Fertilità:

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

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

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tenere in considerazione che con la terapia antipertensiva, quale Telmisartan Idroclorotiazide Alembic compresse, potrebbero occasionalmente verificarsi capogiro o sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati

a. 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 Alembic 80 mg/25 mg compresse è risultata confrontabile a quella riportata con Telmisartan e Idroclorotiazide 80 mg/12,2 mg compresse. Non è stata stabilita una relazione tra le reazioni avverse e la dose e il genere, l'età o la razza dei pazienti.

b. 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 che con il placebo sono di seguito riportate secondo la classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse note per ciascuno dei componenti dati singolarmente, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza secondo la 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 ed infestazioni	
Raro:	bronchite, faringite, sinusite
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico ¹
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:	disturbi visivi, 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 (polmonite ed edema polmonare inclusi)
Patologie gastrointestinali	
Non comune:	diarrea, bocca secca, flatulenza
Raro:	dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite
Patologie epatobiliari	
Raro:	funzionalità epatica alterata/patologia epatica ²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi, orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	dolore alla schiena, spasmi muscolari, mialgia
Raro:	artralgia, crampi muscolari, dolore agli arti
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune:	dolore toracico
Raro:	malattia simil-influenzale, dolore
Esami diagnostici	

Non comune:	aumento dell'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 4.8.c

Informazioni supplementari sui singoli componenti

Le reazioni avverse riportate in precedenza per uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse associate a Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse, 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. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di almeno 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

:

Infezioni ed infestazioni	
Non comune:	infezioni delle vie respiratorie superiori, infezione del tratto urinario 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 nota:	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 interstiziale ³
Patologie gastrointestinali	
Raro:	fastidio allo stomaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	eczema, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e osseo	
Raro:	artrosi, dolore ai tendini
Patologie renali ed 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 4.8.c

Idroclorotiazide:

l'idroclorotiazide può causare o esacerbare ipovolemia, che potrebbe determinare uno 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:	stordimento
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, del tessuto connettivo e osseo	
Non nota:	debolezza
Patologie renali ed urinarie	
Non nota:	nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non nota:	piressia
Esami diagnostici	
Non nota:	aumento dei trigliceridi

c. Descrizione delle reazioni avverse selezionate

1) Funzione epatica anormale / patologia epatica

La maggior parte dei casi di funzione epatica anormale / patologia epatica segnalati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

2) Sepsi

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

3) "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."

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 sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. La quantità di idroclorotiazide rimossa per emodialisi non è stata stabilita.

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 dell'idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e

a ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmo muscolare e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT₁) efficace per via orale. Il telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT₁, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Il telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT₁. Il telmisartan si lega selettivamente al recettore AT₁. Tale legame è di lunga durata. Il telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT₂ e altri recettori AT meno caratterizzati. Non è noto il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. Il telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Il telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Il telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chinasasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi, non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

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

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

rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi il telmisartan riduce la pressione sia sistolica che diastolica senza influenzare la frequenza cardiaca. L'efficacia antipertensiva di telmisartan è paragonabile a quella di medicinali rappresentativi di altre classi di antipertensivi (come dimostrato negli studi clinici che hanno confrontato telmisartan con amlodipina, atenololo, enalapril, idroclorotiazide e lisinopril).

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan, la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento durante un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound dell'ipertensione.

L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

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'umentata incidenza di sepsi con telmisartan rispetto a placebo, 0,70% verso 0,49% [RR 1,43 (95% intervallo di confidenza 1,00 – 2,06)]; l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata per i pazienti in trattamento con telmisartan (0,33%) rispetto ai pazienti in trattamento con placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% intervallo di confidenza 1,14 – 3,76)]. L'aumentata incidenza di sepsi osservata in associazione all'uso di telmisartan può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente non noto.

Gli effetti di telmisartan sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antiipertensivo dei diuretici tiazidici non è del tutto noto. I diuretici tiazidici influiscono sul riassorbimento degli elettroliti a livello dei meccanismi dei tubuli renali, incrementando direttamente l'escrezione di sodio e di cloro 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 incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di telmisartan tende a riequilibrare la perdita di potassio associata a questi diuretici. Con l'idroclorotiazide l'effetto diuretico si manifesta entro 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

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

Gli effetti della associazione a dose fissa telmisartan/idroclorotiazide sulla mortalità e sulla morbilità cardiovascolare sono attualmente sconosciuti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e di telmisartan non sembra avere effetto sulla farmacocinetica di ciascuna delle due sostanze nei soggetti sani.

Assorbimento: telmisartan: dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan sono raggiunte in 0,5-1,5 ore dopola somministrazione. La biodisponibilità assoluta di telmisartan pari a 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 una compressa da 40 mg e di circa il 19% dopo una dose da 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le

concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. La farmacocinetica del telmisartan somministrato per via orale non è lineare per dosi comprese tra 20 e 160 mg con incrementi delle concentrazioni plasmatiche (C_{max} e AUC) più che proporzionali all'aumentare della dose. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: dopo somministrazione orale di Telmisartan e Idroclorotiazide Alembic compresse 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 del 60% circa.

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

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

Biotrasformazione

Il telmisartan è metabolizzato mediante coniugazione a formare un acilglucuronide farmacologicamente inattivo. Il glucuronide del composto precursore è l'unico metabolita che è stato identificato nell'uomo. Dopo una dose singola di telmisartan marcato con ^{14}C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo del telmisartan.

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo.

Eliminazione

Telmisartan: in seguito a somministrazione endovenosa o orale di telmisartan marcato con ^{14}C la maggior parte della dose somministrata (> 97%) è stata eliminata nelle feci attraverso escrezione biliare. Solo piccole quantità sono state trovate nelle urine. La clearance plasmatica totale di telmisartan dopo somministrazione orale è > 1.500 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione è stata >20 ore

L'idroclorotiazide è escreta quasi completamente immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale viene eliminata entro 48 ore. La clearance renale è circa 250-300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione dell'idroclorotiazide è 10-15 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani: la farmacocinetica del telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

Sesso: le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta alla pressione sanguigna o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Danno renale: l'escrezione renale non contribuisce alla clearance di telmisartan. Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con funzionalità renale ridotta, sulla base dell'esperienza limitata in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min). Il telmisartan non viene rimosso dal sangue con l'emodialisi. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la velocità

di eliminazione dell'idroclorotiazide è ridotta. In uno studio tipico condotto in pazienti con una clearance media della creatinina pari a 90 ml/min l'emivita di eliminazione dell'idroclorotiazide era aumentata. In pazienti funzionalmente anefrici l'emivita di eliminazione è circa di 34 ore.

Compromissione epatica: negli studi di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica è stato osservato 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

Non sono stati eseguiti studi preclinici aggiuntivi con la combinazione a dose fissa 80 mg/25 mg. Negli studi preclinici precedenti di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. I risultati tossicologici osservati non sembrano rilevanti rispetto all'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando supplementi salini orali e raggruppando più animali per gabbia. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica del telmisartan.

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

Telmisartan non ha mostrato alcuna evidenza di mutagenicità, né di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, né di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo sull'utilizzo dell'idroclorotiazide non ha mostrato l'esistenza di una correlazione tra il suo uso e l'aumento di neoplasie.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo

Idrossido di sodio

Meglumine

Povidone (K25)

Sodio stearil fumarato

Lattosio monoidrato

Magnesio stearato

Colore: Miscela del pigmento PB-52290 giallo

Composizione dei coloranti: Lattosio Monoidrato, Ferro ossido giallo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (blister con formatura a freddo e foglio di alluminio non stampato). Un blister contiene 10 compresse.

"Formato delle confezioni: Blister con 10 compresse"

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd

Palazzo Pietro Stiges, 103, Strait Street, Valleta VLT

Malta

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

043007032 - "80mg/25mg Compresse" 10 Compresse In Blister Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO