

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 40 mg/12,5 mg compresse  
Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/12,5 mg compresse  
Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 40 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide  
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 12,5 mg di idroclorotiazide  
Ogni compressa contiene 80 mg di telmisartan e 25 mg di idroclorotiazide

#### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene 90,36 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene 193,22 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene 180,72 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 40 mg/12,5 mg compresse: compressa non rivestita, ovale, biconvessa, bistrato, da bianca a biancastra su un lato e rossa, eventualmente screziata, sull'altro, di circa 13 mm di lunghezza e 6,2 mm di spessore, recante l'incisione "T1" sul lato rosso e piana sull'altro lato.

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/12,5 mg compresse: compressa non rivestita, ovale, biconvessa, bistrato, da bianca a biancastra su un lato e rossa, eventualmente screziata, sull'altro, di circa 16,2 mm di lunghezza e 7,9 mm di spessore, recante l'incisione "T2" sul lato rosso e piana sull'altro lato.

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/25 mg compresse: compressa non rivestita, ovale, biconvessa, bistrato, da bianca a biancastra su un lato e gialla, eventualmente screziata, sull'altro, di circa 16,2 mm di lunghezza e 7,9 mm di spessore, recante l'incisione "T2" sul lato giallo e piana sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

L'associazione a dosi fisse di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord (40 mg di telmisartan/12,5 mg di idroclorotiazide e 80 mg di telmisartan/12,5 mg di idroclorotiazide) è indicata negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.

L'associazione a dosi fisse di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord (80 mg di telmisartan/25 mg di idroclorotiazide) è indicata negli adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/12,5

mg (80 mg di telmisartan/12,5 mg di idroclorotiazide) o negli adulti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati separatamente.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord è indicato nei pazienti la cui pressione non viene adeguatamente controllata da telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace 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 Accord 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan 40 mg.
- Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan 80 mg.
- Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con Telmisartan e Idroclorotiazide Accord 80 mg/12,5 mg o ai pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati separatamente.

### 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 Accord 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Telmisartan e Idroclorotiazide Accord non è indicato in pazienti con grave compromissione epatica. I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere paragrafo 4.4).

### Anziani

Non è necessario modificare la dose.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

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

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale* Telmisartan e Idroclorotiazide Accord deve essere conservato nel blister sigillato a causa delle sue caratteristiche igroscopiche. Le compresse devono essere estratte dal blister poco prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze derivate dalla sulfonamide (poiché idroclorotiazide è un prodotto medicinale derivato dalla sulfonamide).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Grave compromissione epatica.
- Grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o danno renale ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Gravidanza

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

##### Compromissione epatica

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord non deve essere somministrato ai pazienti con colestasi, ostruzioni delle vie biliari o grave insufficienza epatica (vedere il paragrafo 4.3), poiché telmisartan viene eliminato principalmente per via biliare. Per questi pazienti è prevedibile una ridotta clearance epatica di telmisartan.

Inoltre, Telmisartan e Idroclorotiazide Accord deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non esiste alcuna esperienza clinica nell'utilizzo di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord nei pazienti con compromissione epatica.

##### Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale afferente a un singolo rene funzionante trattati con medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone c'è un aumentato rischio di ipotensione grave e insufficienza renale.

##### Danno renale e trapianto renale

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord non deve essere utilizzato nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere il paragrafo 4.3). Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord nei pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con Telmisartan e Idroclorotiazide Accord nei pazienti con danno renale da lieve a moderato è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, creatinina e acido urico. Nei pazienti con compromissione

della funzionalità renale può verificarsi un aumento dell'azotemia associato ai diuretici tiazidici.

#### Ipovolemia intravascolare

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, diete a basso contenuto di sale, diarrea o vomito, può insorgere ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Queste condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Telmisartan e Idroclorotiazide Accord.

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

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

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (per esempio i 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 a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere il paragrafo 4.8).

#### Aldosteronismo primario

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai medicinali antipertensivi che agiscono tramite l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'utilizzo di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord non è raccomandato.

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

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

#### Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia nei pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici e in trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento delle dosi dell'insulina o degli antidiabetici. 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 di trigliceridi; tuttavia alla dose di 12,5 mg contenuta in Telmisartan e Idroclorotiazide Accord sono stati riportati effetti minimi o nulli.

In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o gotta manifesta.

#### Squilibrio elettrolitico

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

I tiazidici, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio idro-elettrolitico (includendo ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni indicativi di squilibrio idro-elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito (vedere il 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 il paragrafo 4.5).

#### - Iperkaliemia

Viceversa, a causa dell'antagonismo esercitato sui recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) dal componente telmisartan di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord, può verificarsi iperkaliemia. Sebbene non sia stata documentata alcuna iperkaliemia clinicamente significativa associata all'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord, 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 Accord (vedere il paragrafo 4.5).

#### - Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non esiste alcuna evidenza che Telmisartan e Idroclorotiazide Accord riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. La deficienza di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede alcun trattamento.

#### - Ipercalcemia

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico.

Un'ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. I diuretici tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare i test della funzionalità paratiroidea.

#### - Ipomagnesemia

I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio, il che potrebbe causare ipomagnesemia (vedere il paragrafo 4.5).

#### Lattosio Monoidrato

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio e/o affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o 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 di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione di ipertesi di colore.

## Altro

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

## Generali

Reazioni di ipersensibilità a idroclorotiazide possono verificarsi nei pazienti con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino nei pazienti con tale anamnesi. Con l'uso dei diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata segnalata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

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

## Effusione coroidale, Miopia e glaucoma ad angolo chiuso acuti

Idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, che provoca effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o dolore oculare e tipicamente si verificano da ore a settimane dopo l'inizio del trattamento con il medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario prendere in considerazione dei trattamenti medici o chirurgici immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

## Cancro della pelle non melanoma

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

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

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

### Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio sono stati segnalati durante la somministrazione contemporanea di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Sono stati segnalati casi rari anche con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (incluso Telmisartan e Idroclorotiazide

Accord). La co-somministrazione di litio e Telmisartan e Idroclorotiazide Accord non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione 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 (per esempio 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 di idroclorotiazide sul potassio sierico (vedere il paragrafo 4.4).

Medicinali che possono aumentare i livelli di potassio o indurre iperkaliemia (per esempio ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ciclosporina o altri medicinali quali 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 il paragrafo 4.4).

Medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e Idroclorotiazide Accord viene somministrato con questi medicinali influenzati dalle alterazioni del potassio sierico (per esempio glicosidi della digitale, antiaritmici) e i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (che includono alcuni antiaritmici), essendo l'ipopotassiemia un fattore predisponente alle torsioni di punta.

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

Glicosidi della digitale

L'ipokaliemia o l'ipomagnesemia indotte dai tiazidici favoriscono l'insorgenza di aritmia cardiaca indotta da digitale (vedere il paragrafo 4.4).

Digossina

Quando telmisartan è stato co-somministrato con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione di valle (20%) di digossina. Qualora si inizi, si modifichi e si interrompa il trattamento con telmisartan, occorre monitorare i livelli di digossina al fine di mantenerli all'interno dell'intervallo terapeutico.

Altri agenti antipertensivi

Telmisartan può incrementare l'effetto ipotensivo di altri agenti antipertensivi. I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della

funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Medicinali antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali antidiabetici (vedere il paragrafo 4.4).

#### Metformina

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

#### Resine colestiramina e colestipolo

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

#### Medicinali antinfiammatori non steroidei

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

In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come i pazienti disidratati o i pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, 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 in seguito 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 (per esempio noradrenalina)

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

#### Miorilassanti non depolarizzanti (per esempio tubocurarina)

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato da idroclorotiazide.

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

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici, poiché idroclorotiazide può incrementare il livello sierico di acido urico. Può essere necessario un aumento della dose di probenecid o di sulfipirazone. La somministrazione concomitante di tiazide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità ad allopurinolo.

#### Sali di calcio

I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio, poiché ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio o medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati e il dosaggio di calcio aggiustato di conseguenza.

#### Beta-bloccanti e diazossido

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

Agenti anticolinergici (per esempio 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 di effetti indesiderati causati da amantadina.

Agenti citotossici (per esempio ciclofosfamide, metotrexato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei medicinali citotossici e potenziarne gli 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 il paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Considerando il meccanismo di azione farmacologica di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e il terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per l'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia, a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e di ipoperfusione placentare senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza, tranne che nelle rare situazioni in cui non può essere usato alcun altro trattamento.

### Allattamento

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

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici a dosi elevate, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord durante l'allattamento non è raccomandato. Se Telmisartan e Idroclorotiazide Accord viene utilizzato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

### Fertilità

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

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

Telmisartan e Idroclorotiazide Accord può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di Telmisartan e Idroclorotiazide Accord possono occasionalmente verificarsi capogiri e sonnolenza.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più comunemente riportata sono i capogiri. Raramente si può verificare angioedema grave (da  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con Telmisartan e Idroclorotiazide Accord è risultata confrontabile a quella riportata con telmisartan in monoterapia, nel corso di studi randomizzati e controllati che hanno coinvolto 1.471

pazienti randomizzati a ricevere telmisartan e idroclorotiazide (835) o telmisartan in monoterapia (636).

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg è risultata confrontabile a quella riportata con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg.

Non è stata stabilita una relazione tra le reazioni avverse e la dose, il sesso, l'età o la razza dei pazienti.

#### Elenco riassuntivo 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 riportate di seguito, secondo la classificazione per sistemi e organi. Durante il trattamento con Telmisartan e Idroclorotiazide Accord possono verificarsi reazioni avverse note per ciascuno dei singoli componenti ma che non sono state osservate nel corso degli studi clinici.

Le reazioni avverse sono state classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

#### Infezioni e infestazioni

Rara                      Bronchite, faringite, sinusite

#### Disturbi del Sistema immunitario

Rara                      Esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico<sup>1</sup>

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune              Ipokaliemia

Rara                      Iperuricemia, iponatremia

#### Disturbi psichiatrici

Non comune              Ansia

Rara                      Depressione

#### Patologie del sistema nervoso

Comune                      Capogiri

Non comune              Sincope, parestesia

Rara                      Insonnia, disturbi del sonno

#### Patologie dell'occhio

Rara                      Disturbi della vista, offuscamento della vista

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune              Vertigini

#### Patologie cardiache

Non comune              Tachicardia, aritmia

#### Patologie vascolari

Non comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea
Rara polmonare)	Distress respiratorio (compresa polmonite ed edema
Patologie gastrointestinali	
Non comune	Diarrea, secchezza delle fauci, flatulenza
Rara	Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite
Patologie epatobiliari	
Rara	Anomalie della funzionalità epatica/patologia epatica <sup>2</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Rara	Angioedema (anche con esito fatale), eritema, prurito, eruzione cutanea,
	iperidrosi, orticaria
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Mal di schiena, spasmi muscolari, mialgia
Rara	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
Rara	Malattia simil-influenzale, dolore
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento dell'acido urico nel sangue
Rara	Aumento della creatinina sierica, aumento della creatinfosfochinasi sierica, aumento degli enzimi epatici

<sup>1</sup> Sulla base dell'esperienza post-marketing

<sup>2</sup> Per un'ulteriore descrizione, vedere il sotto-paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

#### *Informazioni supplementari sui singoli componenti*

Le reazioni avverse precedentemente riportate con uno dei singoli componenti possono essere potenziali reazioni avverse dell'associazione Telmisartan e Idroclorotiazide Accord, anche se non sono state osservate nel corso degli studi clinici con questo prodotto.

#### Telmisartan:

Le reazioni avverse si sono manifestate con frequenza simile nei pazienti trattati con placebo e in quelli trattati con telmisartan.

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse segnalate con telmisartan (41,4%) è stata solitamente comparabile al placebo (43,9%) negli studi controllati con placebo. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici condotti su pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o nei pazienti di 50 anni o più ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Infezioni e infestazioni		
Non comune		Infezione del tratto respiratorio superiore, infezioni del
tratto urinario,		inclusa cistite
Rara		Sepsi, anche con esito fatale <sup>3</sup>
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Non comune		Anemia
Rara		Eosinofilia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario		
Rara		Ipersensibilità, reazioni anafilattiche
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Non comune		Iperkaliemia
Rara		Ipoglicemia (nei pazienti diabetici)
Patologie cardiache		
Non comune		Bradocardia
Patologie del sistema nervoso		
Rara		Sonnolenza
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Non comune		Tosse
Molto rara		Malattia polmonare interstiziale <sup>3</sup>
Patologie gastrointestinali		
Rara		Fastidio allo stomaco
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Rara		Eczema, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e osseo		
Rara		Artrosi, dolore ai tendini
Patologie renali e urinarie		
Non comune		Danno renale (inclusa insufficienza renale acuta)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Non comune		Astenia
Esami diagnostici		
Rara		Diminuzione dei livelli di emoglobina

<sup>3</sup> Per un'ulteriore descrizione, vedere il sotto-paragrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

#### Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia, che può determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere il paragrafo 4.4).

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

Infezioni e infestazioni

Non nota Scialoadenite

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Non nota: Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rara Trombocitopenia (talvolta associata a porpora)  
Non nota Anemia aplastica, anemia emolitica, insufficienza midollare, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Non nota Reazioni anafilattiche,ipersensibilità

Patologie endocrine

Non nota Controllo inadeguato del diabete mellito

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune Ipomagnesemia  
Rara Ipercalcemia  
Molto rara Alcalosi ipocloremica  
Non nota Anoressia, diminuzione dell'appetito, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia

Disturbi psichiatrici

Non nota Irrequietezza

Patologie del sistema nervoso

Rara Cefalea  
Non nota Sensazione di testa leggera

Patologie dell'occhio

Non nota Xantopsia, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale

Patologie vascolari

Non nota Vasculite necrotizzante

Patologie gastrointestinali

Comune Nausea  
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 epidermica tossica, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo e osseo

Non nota Debolezza

Patologie renali e urinarie

Non nota                      Nefrite interstiziale, disfunzione renale, glicosuria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota                      Piressia

Esami diagnostici

Non nota                      Aumento dei trigliceridi

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Funzionalità epatica alterata/malattia epatica:

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata/malattia epatica con l'esperienza postmarketing con telmisartan si sono verificati nei pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi sono più predisposti a manifestare queste reazioni avverse.

Sepsi:

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

Malattia polmonare interstiziale:

Sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale successivamente alla commercializzazione, in associazione temporale con l'assunzione di telmisartan. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

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

#### Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Le informazioni disponibili riguardo al sovradosaggio di telmisartan nell'uomo sono limitate. Non è stata stabilita la quantità di idroclorotiazide che viene rimossa dall'emodialisi.

Sintomi:

Le manifestazioni più rilevanti correlate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati segnalati anche bradicardia, capogiri, vomito, aumento della creatinina sierica e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio di idroclorotiazide è associato alla deplezione di elettroliti (ipokaliemia e ipocloremia) e all'ipovolemia causata dalla eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipokaliemia può indurre spasmi muscolari e/o accentuare aritmie 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 la lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. I livelli degli elettroliti sierici e della creatinina devono essere controllati frequentemente. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e sali e i 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 Accord è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, telmisartan, e di un diuretico tiazidico, 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 Accord somministrato una volta al giorno produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale nell'arco dell'intervallo posologico terapeutico.

#### Meccanismo d'azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale specifico dell'angiotensina II sottotipo 1 (AT<sub>1</sub>) efficace per via orale. Telmisartan disloca con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT<sub>1</sub>, responsabile degli effetti noti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività di agonista parziale per il recettore AT<sub>1</sub>. Telmisartan si lega selettivamente al recettore AT<sub>1</sub>. Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra affinità per altri recettori, compresi l'AT<sub>2</sub> e altri recettori AT meno caratterizzati. Non sono noti né il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati da telmisartan. Telmisartan determina una diminuzione dei livelli plasmatici di aldosterone. Telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chinasasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Pertanto non si prevede un potenziamento degli eventi avversi mediati da 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 mantiene per 24 ore ed è ancora misurabile fino a 48 ore.

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

## Efficacia e sicurezza clinica

### Trattamento dell'ipertensione essenziale

L'attività antiipertensiva inizia a manifestarsi gradualmente entro 3 ore dall'assunzione 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 le 24 ore successive alla somministrazione e include le ultime 4 ore prima della successiva somministrazione, come dimostrato dalle misurazioni della pressione sanguigna. Questo è confermato da misurazioni eseguite al momento di massimo effetto e immediatamente prima dell'assunzione della dose successiva (negli studi clinici controllati versus placebo il rapporto valle/picco è risultato costantemente superiore all'80% dopo dosi di 40 o 80 mg di telmisartan).

Nei pazienti ipertesi telmisartan riduce la pressione sia sistolica sia 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).

In uno studio clinico controllato in doppio cieco (n = 687 pazienti valutati per l'efficacia) nei non-responder all'associazione 80 mg/12,5 mg è stato dimostrato un effetto aggiuntivo di riduzione della pressione sanguigna con l'associazione 80 mg/25 mg rispetto al trattamento continuo con l'associazione 80 mg/12,5 mg pari a 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) - (differenza in cambiamenti medi aggiustati rispetto al basale). In uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg la pressione sanguigna è ulteriormente diminuita (con una conseguente riduzione complessiva di 11,5/9,9 mm Hg (PAS/PAD)).

In un'analisi combinata di due studi clinici simili di 8 settimane in doppio cieco controllati con placebo vs valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (n = 2.121 pazienti valutati per l'efficacia) è stato dimostrato un effetto antipertensivo significativamente maggiore di 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD - differenza in cambiamenti medi aggiustati rispetto al basale, rispettivamente) a favore dell'associazione telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg.

Dopo una brusca interruzione del trattamento con telmisartan la pressione sanguigna ritorna gradualmente ai valori precedenti al trattamento nell'arco di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound di ipertensione. L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan rispetto a quelli trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina negli studi clinici che hanno confrontato direttamente i due trattamenti antipertensivi.

### Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) confronta gli effetti di telmisartan, ramipril e la combinazione di telmisartan e ramipril sugli esiti cardiovascolari in 25.620 pazienti di età di 55 anni o più anziani con una storia di malattia coronarica, ictus, TIA, malattia arteriosa periferica o diabete mellito tipo 2 accompagnata da evidenze di danno d'organo (ad esempio retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che è una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.

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

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

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

TRANSCEND ha randomizzato pazienti intolleranti ACE-I con criteri di inclusione simili a quelli di ONTARGET per telmisartan 80 mg (n = 2.954) o placebo (n = 2.972), entrambi somministrati in aggiunta alla terapia standard. La durata media del follow up è stata di 4 anni e 8 mesi. Nessuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non-fatale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia) è stato trovato [15,7% nel telmisartan e 17,0% nel gruppo placebo con un hazard ratio di 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Ci sono state prove per un vantaggio di telmisartan rispetto al placebo nell'endpoint composito secondario pre-specificato di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e ictus non-fatale [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Non c'è stata evidenza di beneficio sulla mortalità cardiovascolare (hazard ratio 1,03, 95% CI 0,85-1,24).

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

La combinazione di telmisartan e ramipril non ha aggiunto ulteriori benefici al ramipril o telmisartan in monoterapia. La mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause sono state numericamente superiori con l'associazione. Inoltre, c'è stata un'incidenza significativamente più alta di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio di associazione. Pertanto l'uso di una combinazione di telmisartan e ramipril non è raccomandato in questa popolazione.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. Per maggiori dettagli vedere il paragrafo sopra "Prevenzione Cardiovascolare".

VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che il trattamento a lungo termine con idroclorotiazide riduce il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare.

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

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Assorbimento

Telmisartan: Dopo somministrazione orale le concentrazioni massime di telmisartan vengono raggiunte in 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di dosi 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 dose di 40 mg e di circa il 19% con una dose di 160 mg. Entro 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che telmisartan venga assunto a digiuno o al pasto. Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica. Telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: Dopo somministrazione orale di telmisartan/idroclorotiazide le concentrazioni di picco 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 telmisartan è di circa 500 litri, il che è indicativo di un ulteriore legame tessutale.

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

### Biotrasformazione

Telmisartan viene metabolizzato mediante coniugazione per 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 <sup>14</sup>C il glucuronide rappresenta circa l'11% della radioattività misurata nel plasma. Gli isoenzimi del citocromo P450 non sono coinvolti nel metabolismo di telmisartan.

Idroclorotiazide non viene metabolizzata nell'uomo.

### Eliminazione

Telmisartan: In seguito a somministrazione sia endovenosa sia orale di telmisartan marcato con <sup>14</sup>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.

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

## Linearità/Non linearità

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

Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

## Anziani

La farmacocinetica di telmisartan non differisce nei pazienti anziani rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni.

## Sesso

Le concentrazioni plasmatiche di telmisartan sono generalmente 2-3 volte superiori nelle donne che negli uomini. Tuttavia negli studi clinici non sono stati riscontrati nelle donne aumenti significativi nella risposta al trattamento o nell'incidenza di ipotensione ortostatica. Non è necessario alcun aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono state tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Non si ritiene che questo abbia un'importanza clinica.

## Danno renale

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

## Compromissione epatica

Negli studi di farmacocinetica condotti sui 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 effettuati ulteriori studi preclinici con la combinazione a dose fissa di prodotto 80 mg/25 mg.

Negli studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella dell'intervallo di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

I risultati tossicologici, ben noti anche negli studi preclinici condotti con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti del recettore dell'angiotensina II, sono stati: riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento dell'azoto ureico ematico e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/ipertrofia delle cellule iuxtaglomerulari renali e lesione della mucosa gastrica. Le lesioni gastriche potrebbero essere prevenute/migliorate somministrando

supplementi salini orali e raggruppando più animali per stabulario. Nel cane sono state osservate dilatazione e atrofia dei tubuli renali. Si ritiene che questi risultati siano dovuti all'attività farmacologica di telmisartan.

Non è stata osservata una chiara evidenza di effetti teratogeni, tuttavia a livelli tossici di dosaggio 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, nè di attività clastogena rilevante negli studi in vitro, nè di cancerogenicità nel ratto e nel topo. Gli studi condotti con idroclorotiazide hanno mostrato un'evidenza equivoca di effetti genotossici o carcinogeni in alcuni modelli sperimentali. Tuttavia, l'ampia esperienza nell'uomo sull'utilizzo di 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 il paragrafo 4.6.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Mannitolo

Sodio idrossido

Meglumina

Povidone (K30)

Magnesio stearato

Sodio stearil-fumarato

Ferro ossido rosso (E172) [per compresse da 40 mg/12.5 mg e 80 mg/12.5 mg].

Ferro ossido giallo (E172) [per compresse da 80 mg/25 mg].

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nel confezionamento originale per proteggere dall'umidità.

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

Blister Alluminio/Alluminio

Confezioni da 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center,  
Moll de Barcelona,  
s/n, Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Spagna

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

043929013 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Al/Al  
043929025 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al  
043929037 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al  
043929049 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Al/Al  
043929052 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Al  
043929064 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Al/Al  
043929076 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Al  
043929088 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Al/Al  
043929090 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Al  
043929102 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Al/Al  
043929114 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al  
043929126 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al  
043929138 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Al/Al  
043929140 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Al  
043929153 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Al/Al  
043929165 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Al  
043929177 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Al/Al  
043929189 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Al  
043929191 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Al/Al  
043929203 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Al/Al  
043929215 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Al/Al  
043929227 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Al/Al  
043929239 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Al/Al  
043929241 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Al/Al  
043929254 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Al/Al  
043929266 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Al/Al  
043929278 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Al/Al

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

4 Ottobre 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco