

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg/12,5 mg compresse
Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/12,5 mg compresse
Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 effetto noto: sorbitolo (E420) e sodio.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg/12,5 mg compresse: ogni compressa contiene 174,15 mg di sorbitolo e 1,95 mg di sodio.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/12,5 mg compresse: ogni compressa contiene 348,3 mg di sorbitolo e 3,91 mg di sodio.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/25 mg compresse: ogni compressa contiene 348,3 mg di sorbitolo e 3,91 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg/12,5 mg compresse: compresse da biancastre a gialline, oblunghe biconvesse, con impresso "41" su un lato, lunghe 12 mm e larghe 6 mm.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/12,5 mg compresse: compresse da biancastre a gialline, oblunghe biconvesse, con impresso "81" su un lato, lunghe 16,5 mm e larghe 8,3 mm.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/25 mg compresse: compresse da biancastre a gialline, oblunghe biconvesse, con impresso "82" su un lato, lunghe 16 mm e larghe 8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 sanguigna con telmisartan in monoterapia.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 sanguigna con telmisartan in monoterapia.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva associazione a dose fissa, (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/12,5 mg compresse (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) o negli adulti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva deve essere assunto da quei pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia. Si raccomanda di cercare di individuare una dose efficace di ciascuno dei singoli componenti prima di passare alla associazione a dose fissa. Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

- Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg/12,5 mg compresse: Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan 40 mg in monoterapia. Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva è anche disponibile ai dosaggi di 80 mg/12,5 mg e 80 mg/ 25 mg.

- Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/12,5 mg compresse: Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo della pressione sanguigna con telmisartan 80 mg in monoterapia. Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva è anche disponibile ai dosaggi di 40 mg/12,5 mg e 80 mg/ 25 mg.

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

Popolazioni speciali

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 Zentiva 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva compresse sono solo per la somministrazione orale una volta al giorno e devono essere assunte con un liquido, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipersensibilità ad altre sostanze derivate dalla sulfonamide (poiché l'idroclorotiazide è un medicinale derivato dalla sulfonamide).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Grave compromissione epatica.
- Grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipokaliemia refrattaria, ipercalcemia.
- L'uso concomitante di Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) 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 un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Compromissione epatica

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 Zentiva 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/idroclorotiazide 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 Zentiva non deve essere utilizzato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di telmisartan/idroclorotiazide in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con telmisartan/idroclorotiazide 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 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 con restrizione 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 Zentiva.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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

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

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

oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8).

Aldosteronismo primario

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

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici ed in trattamento con telmisartan. Pertanto, in questi pazienti deve essere preso in considerazione il controllo del glucosio nel sangue; può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio 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 Zentiva, 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, a intervalli adeguati, deve essere effettuato il controllo periodico degli elettroliti sierici. I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (includendo 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 adrenocorticotropico (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 Zentiva, può verificarsi iperkaliemia. Sebbene non sia stata documentata iperkaliemia clinicamente significativa associata all'uso di telmisartan/idroclorotiazide, 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 Zentiva (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica

Non c'è evidenza che telmisartan/idroclorotiazide 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 iperparatiroidismo latente. I diuretici tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

- Ipomagnesemia

I diuretici tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria del magnesio determinando ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche

Come tutti gli altri AIIRAs, 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 ipertesa.

Altro

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

Generale

Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichi in pazienti con tale anamnesi.

Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, è stata segnalata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.

Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati segnalati 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.

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).

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

Idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica, che provoca una miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono un'insorgenza acuta della diminuzione dell'acuità visiva o dolore all'occhio che compare tipicamente da ore a settimane dopo l'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato porta ad una perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interruzione della terapia con 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 una pregressa allergia a sulfonamidi o alla penicillina.

Eccipienti

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg/12,5 mg compresse: ogni compressa contiene 174,15 mg di sorbitolo e 1,95 mg di sodio.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/12,5 mg compresse: ogni compressa contiene 348,3 mg di sorbitolo e 3,91 mg di sodio.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/25 mg compresse: ogni compressa contiene 348,3 mg di sorbitolo e 3,91 mg di sodio.

L'effetto additivo della somministrazione concomitante di prodotti che contengono sorbitolo (o fruttosio) e l'introduzione di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere tenuto in considerazione. Il contenuto di sorbitolo nei prodotti medicinali per uso orale può influenzare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale assunti contemporaneamente.

I pazienti affetti da intolleranza ereditaria (HFI) al fruttosio non devono assumere/non gli deve essere dato questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, che equivale a dire essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati segnalati durante la somministrazione contemporanea di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Sono stati segnalati casi rari anche con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (incluso telmisartan/ idroclorotiazide). La co-somministrazione di litio e **Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva** non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se tale co-somministrazione si

rivelasse essenziale, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio durante l'uso concomitante.

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

Se queste sostanze devono essere prescritte con l'associazione idroclorotiazide-telmisartan, 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, sostituti 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 dalle alterazioni del potassio sierico:

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e l'ECG quando Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide)

- antiaritmici classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)

- alcuni antipsicotici: (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, cimemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)

- altri: (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrin, mizolastin, pentamidina, sparfloxacin, 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).

Digossina:

Quando telmisartan è stato somministrato in associazione con digossina, sono stati osservati incrementi medi della concentrazione plasmatica di picco (49%) e della concentrazione plasmatica di valle (20%). Quando si inizia, si modifichi e si interrompe telmisartan, devono essere controllati i livelli di digossina in modo da mantenere i livelli 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 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 (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 insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la combinazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

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

Amine pressorie (ad es. noradrenalina):

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

Miorilassanti non depolarizzanti (ad es. tubocurarina):

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

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

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

Sali di calcio:

I diuretici tiazidici possono determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riducono l'escrezione. Qualora debba essere prescritta un'integrazione di calcio o di medicinali risparmiatori di calcio (ad es. terapia con vitamina D), i livelli sierici di calcio devono essere controllati ed il dosaggio del 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, biperidene) 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 dei medicinali citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli AIIRA non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli AIIRA è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Non vi sono dati 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 (AIIRA), 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 un AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRA deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale 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 AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

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

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide il suo uso durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. Idroclorotiazide non deve essere usata per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare senza un beneficio sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale in gravidanza tranne che in rari casi in cui non è possibile usare un altro trattamento.

Allattamento

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

Idroclorotiazide è escreta nel latte materno umano in piccola quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando diuresi intensa, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva durante l'allattamento non è raccomandato. Se Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva è usato 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 Zentiva può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva possono occasionalmente verificarsi sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema

grave ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 40 mg/12,5 mg and 80 mg/12,5 mg:

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse segnalate con telmisartan/idroclorotiazide è risultata confrontabile a quella segnalata con telmisartan in monoterapia, in studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 1471 pazienti randomizzati a 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.

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/25 mg:

L'incidenza complessiva ed il tipo delle reazioni avverse segnalate con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg è risultata confrontabile a quella segnalata con telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/12,5 mg. Non è stata stabilita una relazione tra le reazioni avverse e la dose e il genere, l'età o la razza dei pazienti.

Tabella 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 in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Durante il trattamento con Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Raro	Bronchite, faringite, sinusite
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Ipokaliemia
	Raro	Iponatriemia
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 della vista, visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia, aritmia
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea
	Raro	distress respiratorio (inclusi polmonite ed edema polmonare)
Patologie gastrointestinali	Non comune:	Diarrea, bocca secca, flatulenza
	Raro:	Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite
Patologie epatobiliari	Raro	Funzionalità epatica 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 nel sangue
	Raro	Aumento della creatinina nel sangue, aumento della creatina fosfochinasi nel sangue, aumento degli enzimi epatici

¹: sulla base dell'esperienza post-marketing

²: per un'ulteriore descrizione vedere il sottoparagrafo “Descrizione delle reazioni avverse selezionate”.

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 Zentiva**, anche se non osservate negli studi clinici con telmisartan/ idroclorotiazide

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.

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e 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 comune	Iperkaliemia
	Raro	Ipoglicemia (nei 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 e del tessuto connettivo e osseo	Raro	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	Raro	Diminuzione dell'emoglobina

³Per ulteriore descrizione, vedere il sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate".

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:

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Non nota	Scialoadenite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	Cancro cutaneo con melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	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	Diabete mellito non adeguatamente controllato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipomagnesemia
	Raro	Ipercalcemia
	Molto raro	Alcalosi ipocloremica
	Non nota	Anoressia, appetito ridotto, squilibrio elettrolitico, ipercolesterolemia, iperglicemia, ipovolemia
Disturbi psichiatrici	Non nota	Irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	Raro	Emicrania
	Non nota	Stordimento
Patologie dell'occhio	Non nota	Xantopsia, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
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 lupus, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del	Non nota	Debolezza

tessuto connettivo e osseo		
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

Funzione epatica anormale / patologia epatica

La maggior parte dei casi di funzione epatica anormale /patologia epatica nell'esperienza post marketing con telmisartan si sono verificati nei pazienti giapponesi. I pazienti giapponesi hanno maggior probabilità di manifestare queste reazioni avverse.

Sepsi

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

Malattia polmonare interstiziale

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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 delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.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 dell'idroclorotiazide che viene rimossa dall'emodialisi.

Sintomi

Le manifestazioni più rilevanti legate al sovradosaggio di telmisartan sono state ipotensione e tachicardia; sono stati segnalati anche bradicardia, capogiro, vomito, aumento della creatinina sierica

e insufficienza renale acuta. Il sovradosaggio 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 del recettore dell'angiotensina II e diuretici, codice ATC: C09DA07

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 Zentiva**, somministrato una volta al giorno al dosaggio terapeutico, produce una riduzione della pressione sanguigna efficace e graduale nell'arco del range posologico terapeutico.

Meccanismo d'azione

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 sono noti il ruolo funzionale di questi recettori, né l'effetto della loro possibile sovrastimolazione da parte dell'angiotensina II, i cui livelli sono aumentati dal telmisartan. 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.

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'inizio dell'effetto diuretico si manifesta in 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 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).

(Informazioni aggiuntive da includere per il dosaggio da 80/25 mg): In uno studio clinico controllato in doppio cieco (n=687 pazienti valutati per l'efficacia) effettuato in soggetti non rispondenti 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 continuativo con l'associazione 80 mg/12,5 mg, pari a 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) (differenze della media corretta rispetto al basale). In un uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg, la pressione sanguigna è ulteriormente diminuita (risultando in una diminuzione complessiva di 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP)).

In una analisi combinata di due studi clinici simili della durata di 8 settimane in doppio cieco controllati con placebo contro valsartan/idroclorotiazide 160 mg/25 mg (n=2121 pazienti valutati per efficacia) è stato dimostrato un effetto di riduzione della pressione sanguigna significativamente maggiore di 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (differenza della media corrette al basale, rispettivamente) a favore dell'associazione di telmisartan/idroclorotiazide 80 mg/25 mg.

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. L'incidenza di tosse secca è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con telmisartan che in quelli trattati con ACE- inibitori negli studi clinici che hanno

confrontato direttamente i due trattamenti antiipertensivi.

Prevenzione cardiovascolare

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) confrontava l'effetto di telmisartan, ramipril e l'associazione telmisartan e ramipril sugli esiti cardiovascolari in 25620 pazienti di età da 55 anni in su con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, malattia arteriosa periferica o diabete mellito di tipo 2 accompagnati da evidenze di danno d'organo (ad esempio retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro - o microalbuminuria), che è una popolazione a rischio per gli eventi cardiovascolari.

I pazienti erano randomizzati ad uno dei tre gruppi di trattamento seguenti: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), o l'associazione di telmisartan 80 mg più ramipril 10 mg (n=8502), e seguiti per un tempo medio di osservazione di 4-5 anni.

Telmisartan ha mostrato un effetto simile a ramipril nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario era simile nel gruppo di telmisartan (16,7%), e ramipril (16,5%). Il rapporto di rischio di telmisartan contro ramipril era di 1,01 (97,5% CI 0,93-1,10, p (non inferiorità) = 0,0019 al margine di 1,13). Il tasso di mortalità per tutte le cause era del 11,6% e 11,8% tra i pazienti trattati con telmisartan e ramipril rispettivamente. E' stata trovata similarità nell'effetto tra telmisartan e ramipril nell'end point secondario pre-definito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, e ictus non fatale [0,99 (97,5% CI 0,90-1,08), p (non inferiorità) = 0,0004], l'end point primario nello studio di riferimento HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), che ha indagato l'effetto di ramipril contro placebo.

Pazienti intolleranti agli ACE-I randomizzati nello studio TRANSCEND con criteri di inclusione simili come ONTARGET a telmisartan 80 mg (n=2954) o placebo (n=2972), entrambi dati con la cura standard. La durata media del follow-up era 4 anni e 8 mesi. Non ci sono differenze statisticamente significative nell'incidenza dell'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico 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 rapporto di rischio di 0,92% (95% CI 0,81 – 1,05, p=0,22)]. Ci sono evidenze di un beneficio di telmisartan confrontato con il placebo nell'endpoint secondario composito pre-definito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, e ictus non fatale [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p=0,0048)]. Non ci sono evidenze di un beneficio sulla mortalità cardiovascolare (rapporto di rischio 1,03, 95% CI 0,85-1,24).

Tosse e angioedema erano riportati meno frequentemente nei pazienti trattati con telmisartan che in pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione era riportata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan con ramipril non ha aggiunto ulteriori benefici rispetto a ramipril o telmisartan da soli. La mortalità cardiovascolare e tutti i casi di mortalità erano numericamente più

alti con l'associazione. In aggiunta c'era una incidenza significativamente più alta di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope nel braccio combinato. Quindi l'uso in associazione di telmisartan e ramipril non è raccomandato in questa popolazione.

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.

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 informazioni vedere sopra al paragrafo "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.

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

Gli effetti dell'associazione 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 revocato l'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 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. 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 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. Il telmisartan a dosi ripetute non si accumula in modo significativo nel plasma.

Idroclorotiazide: dopo somministrazione orale di Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 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 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

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 sia endovenosa che 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.

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.

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.

Popolazioni speciali

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 al trattamento o nell'incidenza dell'ipotensione ortostatica. Non è stato necessario alcun aggiustamento posologico. Le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide sono tendenzialmente più alte nelle donne che negli uomini. Ciò non è considerato di importanza clinica.

Compromissione 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 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 insufficienza 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

Telmisartan e Idroclorotiazide Zentiva 80 mg/25 mg compresse: Non sono stati condotti ulteriori studi preclinici con l'associazione a dose fissa di 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 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. Non sono stati riscontrati risultati tossicologici significativi per l'uso terapeutico nell'uomo.

Dati tossicologici noti anche negli studi preclinici condotti con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ed AIIRA sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatinemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia 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 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

Sorbitolo (E420)
Sodio idrossido
Povidone 25
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Al/PVC/Al con un foglio all'interno della scatola

Confezioni: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 o 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Viale Bodio 37/B

20158 Milano

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

042253017 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253029 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253031 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253043 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253056 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253068 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253070 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253221 - "40 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253082 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253094 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253106 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253118 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253120 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253132 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

042253144 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253233 - "80 Mg/12,5 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253157 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253169 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253171 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253183 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 56 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253195 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 84 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253207 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253219 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 98 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
042253245 - "80 Mg/25 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 24 Gennaio 2014

Data del Rinnovo più recente: 10 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO