RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 40 mg/12,5 mg compresse
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/12,5 mg compresse
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa.
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 40 mg/12,5 mg compresse sono compresse bianche o biancastre, di forma ovale e biconvessa di 6,55 x 13,6 mm, contrassegnate con "TH" su un lato
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/12,5 mg compresse sono compresse bianche o biancastre, a forma di capsula di 9,0 x 17,0 mm, contrassegnate con "TH 12.5" su entrambi i lati
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/25 mg compresse sono compresse bianche o biancastre, di forma ovale e biconvessa di 9,0 x 17,0 mm, contrassegnate con "TH" su un lato e "25" sull'altro lato

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento dell'ipertensione essenziale.

TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 40 mg/12,5 mg, associazione a dose fissa (40 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/12,5 mg, associazione a dose fissa (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan in monoterapia.
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/25 mg, associazione a dose fissa (80 mg telmisartan/25 mg idroclorotiazide) è indicato negli adulti in cui non venga raggiunto un adeguato controllo pressorio con TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/12,5 (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) o nei pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere assunto da quei pazienti in cui non viene 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 all'associazione fissa.

- TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 40 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan 40 mg
- TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/12,5 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con telmisartan 80 mg
- TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 80 mg/25 mg può essere somministrato una volta al giorno ai pazienti in cui non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg idroclorotiazide) o ai pazienti la cui pressione sia stata precedentemente stabilizzata da telmisartan e idroclorotiazide somministrati singolarmente.

TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è anche disponibile nei dosaggi 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg.

Insufficienza renale
Si consiglia un controllo periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza epatica
Nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 40 mg/12,5 mg una volta al giorno. TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC

Generici non è indicato in pazienti con grave insufficienza 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 DOC Generici nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Le compresse di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici sono per somministrazione orale, singola giornaliera e devono essere assunte con del liquido, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ad uno dei principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide derivate (l'idroclorotiazide è una sostanza sulfonamide derivata.).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Colestasi e ostruzioni delle vie biliari.
- Insufficienza epatica grave.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia.

L'uso concomitante di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 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 si devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato necessario il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Insufficienza epatica
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non dovrebbe 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 DOC Generici deve essere utilizzato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono causare coma epatico. Non c'è esperienza clinica nell'utilizzo di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici in pazienti con insufficienza 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.

Insufficienza renale e trapianto renale
TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici non deve essere utilizzato in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non vi sono dati riguardanti la somministrazione di telmisartan/idroclorotiazide in pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. L'esperienza con telmisartan/idroclorotiazide in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata è limitata e pertanto si raccomanda un controllo periodico dei livelli sierici di potassio, di creatinina e di acido urico. Nei pazienti con funzionalità renale alterata 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. Deplezione di sodio e/o ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Vi sono prove 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, 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 DOC Generici 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 sul metabolismo e sull' apparato endocrino
La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio, mentre si può verificare ipoglicemia in pazienti diabetici in terapia con insulina o antidiabetici ed in trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un monitoraggio della glicemia; potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato. Durante la terapia con tiazidici, il diabete mellito latente può diventare manifesto.

Alla terapia con diuretici tiazidici è stato associato un incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi; tuttavia, alla dose di 12,5 mg contenuta in TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici sono stati riportati effetti minimi o non sono stati riportati affatto.
In alcuni pazienti trattati con tiazidici possono verificarsi iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico
Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve essere effettuato ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti sottoposti a trattamento con diuretici.
I tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio di fluido o di elettroliti (incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni indicativi di squilibrio di fluido o di elettroliti sono secchezza delle fauci, 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 componente telmisartan contenuto in TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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 sostitutivi del sale contenenti potassio devono essere somministrati con cautela in concomitanza con TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici (vedere paragrafo 4.5).

- Iponatremia e alcalosi ipocloremica
Non c'è evidenza che TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici.
Un deficit 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. La somministrazione di diuretici tiazidici deve essere sospesa prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

- Ipomagnesiemia

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

Sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

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

Generale
Reazioni di ipersensibilità alla idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichino in pazienti con tale anamnesi. Con l'uso di diuretici tiazidici, compresa idroclorotiazide, è stata segnalata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico.
Casi di reazioni di fotosensibilità sono stati segnalati con i diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento si verifica una reazione di fotosensibilità, si raccomanda di sospendere 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.

Effusione coroidale, miopia e glaucoma ad angolo chiuso secondario
I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, con conseguenti miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acutezza visiva o di dolore oculare e compaiono in genere da entro poche ore a settimane dopo l'inizio del trattamento. Se non trattato il glaucoma acuto ad angolo chiuso può causare la perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere l'assunzione di idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un pronto intervento medico o chirurgico può essere necessario qualora la pressione intraoculare dovesse rimanere non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppare il glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia 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).

Tossicità respiratoria acuta
Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
Litio
Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati riportati 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 DOC Generici 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 dei due medicinali.

Medicinali associati alla perdita di potassio e all'ipopotassemia (ad es. altri diuretici
non risparmiatori di potassio, 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 iperpotassemia (ad es. ACE inibitori, diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, ciclosporina od 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 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 DOC Generici 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, cyamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, 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 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 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 ionico.

Medicinali antinfiammatori non steroidei
I FANS (ad es. acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori dei COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antipertensivi dei diuretici tiazidici e gli effetti antipertensivi degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.
In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (come pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata 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, sulfinpirazone 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 sulfinpirazone. 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 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, biperiden) possono incrementare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

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

Agenti citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotrexato)
I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale 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: baclofene, amifostina.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Gravidanza

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

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un 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 nella donna l'esposizione ad 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 paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un antagonista del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere 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. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.
L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.
L'idroclorotiazide non deve essere usata per ipertensione essenziale in donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici durante l'allattamento, TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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.

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno umano in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici durante l'allattamento non è raccomandato. Se TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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 DOC Generici può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante l'assunzione di TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici possono occasionalmente verificarsi sonnolenza o vertigini.

4.8 Effetti indesiderati
Riassunto del profilo di sicurezza
La reazione avversa più comunemente segnalata è il capogiro. Raramente si può verificare angioedema grave (≥1/10.000, <1/1.000).

[40 mg/12.5 mg e 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 1.471 pazienti randomizzati a ricevere telmisartan + 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 l'origine etnica dei pazienti.

[80 mg/25 mg:]
L'incidenza complessiva 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 l'origine etnica dei pazienti.

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse
Le reazioni avverse riportate in tutti gli studi clinici e verificatesi più frequentemente (p≤0,05) con telmisartan e idroclorotiazide che con il placebo sono di seguito riportate in accordo alla classificazione per sistemi e organi.
Le reazioni avverse note per uno dei singoli componenti, che non siano state osservate negli studi clinici, possono verificarsi durante il trattamento con TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici.

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

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Bronchite, faringite, sinusite
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico[1]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Ipokaliemia
Raro:	Iperuricemia, iponatremia
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	Ansia
Raro:	Depressione
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Capogiro
Non comune:	Sincope, parestesia
Raro:	Insonnia, disturbi del sonno
Patologie dell'occhio	
Raro:	Disturbi della vista, visione offuscata
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
Raro:	Distress respiratorio (inclusi polmonite ed edema polmonare)
Molto raro:	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali

Non comune:	Diarrea, bocca secca, flatulenza
Raro:	Dolore addominale, stipsi, dispepsia, vomito, gastrite

Patologie epatobiliari

Raro:	Funzionalità epatica alterata/disturbo epatico[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 di acido urico ematico
Raro:	Aumento della creatinina ematica, aumento della creatina fosfochinasi ematica, aumento degli enzimi epatici

1: Sulla base dell'esperienza successiva alla commercializzazione
2: Per ulteriore descrizione, vedere 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 DOC Generici, anche se non osservate negli studi clinici.

Telmisartan
Le reazioni avverse si sono verificate con frequenza simile nei pazienti trattati
con telmisartan e nei pazienti trattati con placebo.

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 con placebo. Le seguenti reazioni avverse sono state raccolte da tutti gli studi clinici in pazienti trattati con telmisartan per l'ipertensione o in pazienti di almeno 50 anni di età ad alto rischio di eventi cardiovascolari.

Infezioni e infestazioni

Non comune:	Infezioni del tratto respiratorio superiore, 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 (in pazienti diabetici)

Patologie cardiache

Non comune:	Bradicardia

Patologie del sistema nervoso
Raro: Sonnolenza

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: Tosse
Molto raro: Malattia polmonare interstiziale[3]

Patologie gastrointestinali
Raro: Disturbo gastrico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Raro: Eczema, eruzione da farmaci, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Raro: Artrosi, dolore ai tendini

Patologie renali e urinarie
Non comune: Compromissione renale (inclusa insufficienza renale acuta)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: Astenia

Esami diagnostici
Raro: Riduzione dell'emoglobina

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

<u>Idroclorotiazide</u>
L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).
Le reazioni avverse di frequenza non nota segnalate con l'uso di idroclorotiazide in monoterapia includono:

Infezioni 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
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: Ipomagnesiemia
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: Cefalea
Non nota: Stordimento

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, disturbo gastrico

Patologie epatobiliari

Non nota:	Ittero epatocellulare, ittero colestatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non nota:	Sindrome simil lupoide, reazioni di fotosensibilità, vasculite cutanea, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

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/disturbo epatico

La maggior parte dei casi di funzionalità epatica alterata/disturbo epatico registrati con telmisartan successivamente alla commercializzazione si sono verificati in 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 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.

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 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 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 spasmi muscolari 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. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e Sali e fluidi devono essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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 DOC Generici, 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. Non è quindi 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 cosomministrazione 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 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 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).

[80 mg/25 mg:]
In uno studio clinico 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 continuato con l'associazione 80 mg/12,5 mg, pari a 2,7/1,6 mm Hg (PAS/PAD) (variazioni medie rispetto ai valori basali). In uno studio di follow-up con l'associazione 80 mg/25 mg, la pressione sanguigna è ulteriormente calata (riduzione totale di 11,5/9,9 mm Hg (PAS/PAD).
In un'analisi combinata di due studi clinici simili della durata di 8 settimane in doppio cieco controllati con placebo verso valsartan/idroclorotiazide 160 mg/12,5 mg (n=2121 pazienti valutati per efficacia) è stato dimostrato un effetto di riduzione della pressione sanguigna significativamente maggiore di 2,2/1,2 mm Hg (PAS/PAD) (differenza nelle variazioni medie rispetto ai valori basali, rispettivamente) in 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 un periodo di diversi giorni, senza un apparente effetto rebound.
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 antiipertensivi.

Prevenzione cardiovascolare
ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ha confrontato gli effetti di telmisartan, di ramipril e dell'associazione di telmisartan e ramipril sugli outcome cardiovascolari in 25620 pazienti di almeno 55 anni di età con una storia di coronaropatia, ictus, TIA, arteriopatia periferica o diabete mellito di tipo

2 associato ad un'evidenza di danno degli organi bersaglio (ad es. retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), che rappresentano una popolazione a rischio di eventi cardiovascolari.
I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei tre seguenti gruppi di trattamento: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) o l'associazione di telmisartan 80 mg e ramipril 10 mg (n = 8502) e seguiti per un periodo di osservazione medio di 4,5 anni.

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

Telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril nell'endpoint secondario pre-specificato 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], endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), che aveva valutato l'effetto di ramipril verso placebo.

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

Nei pazienti trattati con telmisartan sono stati riportati meno frequentemente tosse e angioedema rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

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

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

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 informazioni più dettagliate vedere sopra alla voce "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.

<u>Cancro cutaneo non melanoma</u>

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 ≥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).

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

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TELMISARTAN e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici, 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 ha 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 statarispettivamente del 42% e del 58%. Il cibo riduce lievemente la biodisponibilità di telmisartan, con una riduzione dell'area sotto la curva della concentrazione plasmatica/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/idroclorotiazide le concentrazioni massime di idroclorotiazide vengono raggiunte in circa 1-3 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 l, 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.

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

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 (Cmax e AUC) all'aumentare delle dosi.
Idroclorotiazide mostra una farmacocinetica lineare.

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 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 ai pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30-60 ml/min, media circa 50 ml/min). Il telmisartan non è eliminato 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 di circa 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 epaticha l'emivita di eliminazione non varia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Negli studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, 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.

[80 mg/25 mg:]
Non sono stati effettuati ulteriori studi preclinici con l'associazione a dose fissa 80 mg/25 mg.
Precedenti studi preclinici di sicurezza condotti con la co-somministrazione di telmisartan ed idroclorotiazide in ratti e cani normotesi, a dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica non hanno evidenziato ulteriori dati che non fossero già stati osservati con la somministrazione dei singoli medicinali. 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 e antagonisti del recettore dell'angiotensina II sono stati: una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito), alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia), aumento dell'attività della renina plasmatica, ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari 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 né attività mutagena e rilevante attività clastogena negli studi *in vitro*, né attività cancerogena nei ratti e topi. 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
Magnesio stearato (E470b)
Potassio idrossido
Meglumina
Povidone
Carbossimetilamido sodico (tipo A)
Cellulosa microcristallina
Mannitolo (E421)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
Per blister Al/Al:
3 anni

Per blister Al/PVC/PVDC:

1 anno

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Per blister Al/Al:
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per blister Al/PVC/PVDC:
Non conservare a temperatura superiore a 30ºC.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister Al/Al e blister Al/PVC/PVDC: 28 compresse.

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l
Via Turati 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
042502017 40 mg/12,5 mg compresse - 28 compresse in blister AL/AL
042502029 40 mg/12,5 mg compresse - 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC
042502031 80 mg/12,5 mg compresse - 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC
042502043 80 mg/12,5 mg compresse - 28 compresse in blister AL/AL
042502056 80 mg/25 mg compresse - 28 compresse in blister AL/AL
042502068 80 mg/25 mg compresse - 28 compresse in blister AL/PVC/PVDC

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Ottobre 2013
Data del rinnovo più recente: Dicembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Novembre 2022