RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
TELMISARTAN DOC Generici 20 mg compresse
TELMISARTAN DOC Generici 40 mg compresse
TELMISARTAN DOC Generici 80 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
TELMISARTAN DOC Generici 20 mg compresse: ciascuna compressa contiene 20 mg di telmisartan
TELMISARTAN DOC Generici 40 mg compresse: ciascuna compressa contiene 40 mg di telmisartan
TELMISARTAN DOC Generici 80 mg compresse: ciascuna compressa contiene 80 mg di telmisartan

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa

TELMISARTAN DOC Generici 20 mg: compresse bianche arrotondate con LC in rilievo su un lato
TELMISARTAN DOC Generici 40 mg: compresse bianche oblunghe con LC in rilievo su un lato.
TELMISARTAN DOC Generici 80 mg: compresse bianche oblunghe con LC in rilievo su un lato. .

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Ipertensione:
Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Prevenzione cardiovascolare
Riduzione della morbilità cardiovascolare in pazienti adulti con:
- malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (anamnesi di coronaropatia, ictus o malattia arteriosa periferica) o
- diabete mellito di tipo 2 con danno documentato degli organi bersaglio.

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

Prevenzione cardiovascolare
La dose raccomandata è di 80 mg una volta al giorno. Non è noto se dosi di telmisartan inferiori agli 80 mg siano efficaci nel ridurre la morbilità cardiovascolare.
Quando si inizia la terapia con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare, si raccomanda un attento monitoraggio della pressione arteriosa e, se appropriato, può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali che riducono la pressione arteriosa.

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

Compromissione epatica
TELMISARTAN DOC Generici è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).
Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata la dose non deve essere maggiore di 40 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Anziani
Non è necessario modificare la dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di TELMISARTAN DOC Generici nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.
I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

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

4.3 Controindicazioni
• Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
• Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
• Ostruzioni alle vie biliari
• Compromissione epatica grave

L'uso concomitante di TELMISARTAN DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Gravidanza
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, 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 DOC Generici non deve essere somministrato a pazienti con colestasi, ostruzioni alle vie biliari o grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3) in quanto telmisartan è principalmente eliminato nella bile. Per questi pazienti è prevedibile una clearance epatica ridotta per telmisartan. TELMISARTAN DOC Generici deve essere utilizzato solamente con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata.

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

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

Ipovolemia intravascolare
Nei pazienti con deplezione di sodio e/o ipovolemia causata da dosi elevate di diuretici, diete con restrizione di sale, diarrea o vomito, si può verificare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose di TELMISARTAN DOC Generici. Tali condizioni vanno corrette prima di iniziare il trattamento con TELMISARTAN DOC Generici. La deplezione di sodio e/o l'ipovolemia devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con TELMISARTAN DOC Generici.

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

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

Pazienti diabetici trattati con insulina o antidiabetici
In questi pazienti può insorgere ipoglicemia in corso di trattamento con telmisartan. Pertanto in questi pazienti si deve prendere in considerazione un appropriato monitoraggio della glicemia; può essere necessario un aggiustamento della dose dell'insulina o degli antidiabetici, ove indicato.

Iperkaliemia
L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperkaliemia. Nei pazienti anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti diabetici, nei pazienti contestualmente trattati con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio e/o nei pazienti con eventi intercorrenti, l'iperpotassiemia può essere fatale.

Prima di considerare l'uso concomitante di medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere valutato il rapporto tra il rischio e il beneficio. I principali fattori di rischio che devono essere presi in considerazione per l'iperkaliemia sono:
- Diabete mellito, compromissione renale, età (>70 anni)
- Associazione con uno o più medicinali che influiscano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Medicinali o classi terapeutiche di medicinali che possono provocare iperkaliemia sono sostituti salini contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS, inclusi gli inibitori COX-2 selettivi), eparina, immunosoppressori (ciclosporina o tacrolimus) e trimetoprim
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (come infezioni), lisi cellulare (come ischemia acuta dell'arto, rabdomiolisi, trauma esteso)

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

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

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

Eccipienti
TELMISARTAN DOC Generici 20 mg/40 mg/80 mg contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
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.

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

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

Uso concomitante non raccomandato
Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio
Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, come telmisartan, attenuano la perdita di potassio indotta dal diuretico. I diuretici risparmiatori di potassio quali spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Se l'uso

concomitante è indicato a causa di documentata ipokaliemia devono essere somministrati con cautela ed i livelli di potassio sierico devono essere monitorati frequentemente.

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

Uso concomitante che richiede cautela
Farmaci antinfiammatori non steroidei
I FANS (cioè l'acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (ad es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può indurre un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta che è solitamente reversibile. Pertanto la co-somministrazione deve essere effettuata con cautela, soprattutto agli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere considerato il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e quindi periodicamente.

In uno studio, la co-somministrazione di telmisartan e ramipril ha determinato un aumento fino a 2,5 volte dell'AUC0-24 e della Cmax di ramipril e ramiprilato. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota.

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)
Un precedente trattamento con elevati dosaggi di diuretici quali furosemide (diuretico dell'ansa) e idroclorotiazide (diuretico tiazidico) può portare ad una deplezione volemica ed a un rischio di ipotensione quando si inizi la terapia con telmisartan.

Da prendere in considerazione in caso di uso concomitante
Altri agenti antipertensivi
L'effetto ipotensivo di telmisartan può essere incrementato dall'uso concomitante di altri medicinali 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).

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

Corticosteroidi (per via sistemica)
Riduzione dell'effetto antipertensivo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Gravidanza

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

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

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

È noto che nella donna l'esposizione ad AIIRA durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un AIIRA dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

Fertilità
Negli studi preclinici, non è stato osservato alcun effetto di TELMISARTAN DOC Generici sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari, deve essere tenuto in considerazione che con la terapia antipertensiva, quale TELMISARTAN DOC Generici, potrebbero occasionalmente verificarsi capogiri e sonnolenza.

4.8 Effetti indesiderati
Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse gravi al farmaco includono reazione anafilattica ed angioedema che possono verificarsi raramente (≥1/10.000, <1/1.000) e insufficienza renale acuta.

L'incidenza complessiva delle reazioni avverse riportate con telmisartan è stata solitamente confrontabile a quella riportata con il placebo (41,4 % versus 43,9%) nel corso di studi clinici controllati, in pazienti trattati per l'ipertensione. L'incidenza delle reazioni avverse non era dose correlata e non era correlata al sesso, all'età o alla razza dei pazienti. Il profilo di sicurezza di telmisartan nei pazienti trattati per ridurre la morbilità cardiovascolare era in linea con quello ottenuto nei pazienti ipertesi.

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

Elenco riassuntivo delle reazioni avverse
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).

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

Infezioni ed infestazioni
Non comune: infezioni del tratto urinario inclusa cistite, infezioni del tratto respiratorio superiore incluse faringite e sinusite
Raro: Sepsi anche con esito fatale[1]

Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune: anemia
Raro: eosinofilia, trombocitopenia

Disturbi del sistema immunitario
Raro: reazione anafilattica, ipersensibilità

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune: iperkaliemia
Raro: ipoglicemia (nei pazienti diabetici)

Disturbi psichiatrici
Non comune: insonnia, depressione,
Raro: ansia

Patologie del sistema nervoso
Non comune: sincope
Raro: sonnolenza

Patologie dell'occhio
Raro: disturbi della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comune: vertigini

Patologie cardiache
Non comune: bradicardia
Raro: tachicardia

Patologie vascolari
Non comune: ipotensione[2], ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: dispnea, tosse
Molto raro: malattia polmonare interstiziale[4]

Patologie gastrointestinali
Non comune: dolore addominale, diarrea, dispepsia, flatulenza, vomito
Raro: Secchezza delle fauci, disturbo gastrico, disgeusia

Patologie epatobiliari
Raro: funzionalità epatica alterata/disturbo epatico[3]

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Non comune: prurito, iperidrosi, rash
Raro: angioedema (anche con esito fatale), eczema, eritema, orticaria, eruzione da farmaco, eruzione cutanea tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Non comune: mialgia, dolore alla schiena (ad es.: sciatica), spasmi muscolari
Raro: artralgia, dolore agli arti, dolore ai tendini (sintomi simili alla tendinite)

Patologie renali e urinarie
Non comune: compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Non comune: dolore toracico, astenia (debolezza)
Raro: malattia simil-influenzale

Esami diagnostici
Non comune: aumento della creatinina nel sangue
Raro: calo dell'emoglobina, aumento dell'acido urico nel sangue, enzimi epatici aumentati, creatina fosfochinasi aumentata nel sangue

[1,2,3,4]: per ulteriori descrizioni, vedere sottoparagrafo "Descrizione delle reazioni avverse selezionate"

Descrizione delle reazioni avverse selezionate
Sepsi
Nello studio clinico PRoFESS, si è osservato un aumento dell'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 anche paragrafo 5.1).

Ipotensione
Questa reazione avversa è stata riportata come comune nei pazienti con pressione arteriosa controllata che sono stati trattati con telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare in aggiunta alla terapia standard.

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

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

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

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

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

Gestione

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 dovrebbero essere controllati frequentemente. Nel caso di ipotensione, il paziente dovrebbe essere posto in posizione supina e sali e fluidi dovrebbero essere reintegrati rapidamente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo di azione

Telmisartan è un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (tipo AT1) specifico ed efficace per via orale. Telmisartan spiazza con un'elevata affinità l'angiotensina II dal suo sito di legame con il recettore di sottotipo AT1, responsabile dei ben noti effetti dell'angiotensina II. Telmisartan non mostra alcuna attività agonista parziale per il recettore AT1. Telmisartan si lega selettivamente con il recettore AT1. Tale legame è di lunga durata. Telmisartan non mostra una rilevante 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. Telmisartan determina una diminuzione nei livelli plasmatici di aldosterone. Telmisartan non inibisce la renina plasmatica umana né blocca i canali ionici. Telmisartan non inibisce l'enzima di conversione dell'angiotensina (chininasi II), enzima che degrada anche la bradichinina. Quindi non è atteso un potenziamento degli eventi avversi mediati dalla bradichinina.

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

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'ipertensione essenziale

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

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

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

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

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

Prevenzione cardiovascolare

Lo studio **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) ha comparato gli effetti di telmisartan, di ramipril e dell'associazione di telmisartan e ramipril sugli outcome cardiovascolari in 25620 pazienti di età pari o superiore ai 55 anni con un'anamnesi di coronaropatia, ictus, TIA, malattia arteriosa periferica o diabete mellito di tipo 2 accompagnato dall'evidenza di danno d'organo (es.: retinopatia, ipertrofia ventricolare sinistra, macro- o microalbuminuria), ovvero in 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 più ramipril 10 mg (n=8502), e sono stati seguiti per un periodo di osservazione medio di 4,5 anni.

Telmisartan ha mostrato un effetto simile a quello di ramipril nel ridurre l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non letale, ictus non letale o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata simile nei gruppi trattati con telmisartan (16,7%) e ramipril (16,5%). Il rapporto di rischio per telmisartan rispetto a ramipril è risultato pari a 1,01 (97,5 % IC 0,93 – 1,10, p (non-inferiorità)= 0,0019 in un margine di 1,13). L'incidenza di mortalità per tutte le cause è stata pari all'11,6% e all'11,8% per i pazienti trattati rispettivamente con telmisartan e ramipril.

Telmisartan è risultato essere efficace quanto ramipril nell'endpoint secondario precedentemente specificato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale (0,99 [97,5% IC 0,90-1,08], p [non-inferiorità]=0,0004), endpoint primario nello studio di riferimento HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy) che aveva studiato l'effetto di ramipril rispetto al placebo.

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

Tosse e angioedema sono stati riportati con minore frequenza nei pazienti trattati con telmisartan rispetto ai pazienti trattati con ramipril, mentre l'ipotensione è stata riportata più frequentemente con telmisartan.

L'associazione di telmisartan con ramipril non ha apportato ulteriori benefici rispetto a ramipril o a telmisartan da soli. La mortalità CV e la mortalità per tutte le cause sono risultate numericamente più elevate con l'associazione. Inoltre, nel braccio in trattamento con l'associazione, è stata osservata un'incidenza significativamente più elevata di iperkaliemia, insufficienza renale, ipotensione e sincope. Pertanto, l'impiego di un'associazione di telmisartan e ramipril non è raccomandata in questa popolazione.

Nello studio PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) nei pazienti di età pari o superiore ai 50 anni, che avevano recentemente avuto un ictus, è stato osservato un aumento dell'incidenza di sepsi per telmisartan rispetto al placebo, 0,70% contro 0,49% (RR 1,43 [intervallo di confidenza del 95% 1,00-2,06]); l'incidenza dei casi fatali di sepsi era aumentata nei pazienti che assumevano telmisartan (0,33%) rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (0,16%) (RR 2,07 [intervallo di confidenza del 95% 1,14-3,76]). L'aumento del tasso di sepsi osservato, associato con l'impiego di telmisartan, può essere un risultato casuale o correlato ad un meccanismo attualmente sconosciuto.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. Per 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.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di telmisartan nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

Sono stati valutati gli effetti ipotensivi di due dosaggi di telmisartan in 76 pazienti ipertesi, in gran parte in sovrappeso, di età compresa tra 6 e < 18 anni (peso corporeo ≥ 20 kg e ≤ 120 kg, media 74,6 kg), dopo assunzione di telmisartan 1 mg/kg (n = 29 trattati) oppure 2 mg/kg (n = 31 trattati) durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Al momento dell'inclusione la presenza di ipertensione secondaria non è stata indagata. In alcuni dei pazienti studiati le dosi utilizzate sono state superiori rispetto a quelle raccomandate nel trattamento dell'ipertensione nella popolazione adulta, raggiungendo una dose giornaliera paragonabile a 160 mg, che era stata studiata negli adulti. Dopo aggiustamento in relazione agli effetti legati all'età del gruppo le variazioni medie della pressione arteriosa sistolica (PAS) dal valore basale (obiettivo primario) sono state pari a -14,5 (1,7) mm Hg nel gruppo con telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg nel gruppo con telmisartan 1 mg/kg e di -6,0 (2,4) nel gruppo con placebo. Le variazioni dal valore basale della pressione arteriosa diastolica (PAD), aggiustate sono state pari a -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg e -3,5 (2,1) mm Hg rispettivamente. La variazione era dose-dipendente. I dati di sicurezza da questo studio in pazienti di età

compresa tra 6 e <18 anni sono risultati in generale simili a quelli osservati negli adulti. La sicurezza del trattamento a lungo termine con telmisartan nei bambini e negli adolescenti non è stata valutata.
Un aumento degli eosinofili riportato in questa popolazione di pazienti non è stato riscontrato negli adulti. La sua significatività clinica e rilevanza non sono note.
Questi dati clinici non permettono di trarre conclusioni sull'efficacia e sulla sicurezza di telmisartan nella popolazione pediatrica ipertesa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
L'assorbimento di telmisartan è rapido, sebbene la frazione assorbita sia variabile. La biodisponibilità assoluta del telmisartan è mediamente del 50% circa. Quando telmisartan viene assunto con il cibo, la riduzione dell'area sotto la curva delle concentrazioni plasmatiche/tempo (AUC0-∞) di telmisartan varia tra il 6% (dose di 40 mg) e il 19% circa (dose di 160 mg). Dopo 3 ore dalla somministrazione le concentrazioni plasmatiche risultano simili sia che il telmisartan venga assunto a digiuno che con un pasto.

Linearità/non-linearità
Non si ritiene che la lieve riduzione nell'AUC causi una riduzione dell'efficacia terapeutica.
Non c'è una relazione lineare tra dosi e livelli plasmatici. Il Cmax e, in misura minore, l'AUC aumentano in modo non proporzionale a dosi superiori a 40 mg.

Distribuzione
Il telmisartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (>99,5 %), in particolare all'albumina e alla glicoproteina acida alfa-1. Il volume medio di distribuzione allo stato stazionario (Vdss) è di circa 500 litri.

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

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

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

Popolazioni speciali
Popolazione pediatrica
La farmacocinetica di due dosaggi di telmisartan è stata valutata come obiettivo secondario in pazienti ipertesi (n=57) di età compresa tra 6 e <18 anni, dopo assunzione di telmisartan 1 mg/kg oppure 2 mg/kg durante un periodo di trattamento di quattro settimane. Gli obiettivi riguardanti la farmacocinetica includevano la determinazione dello stato stazionario di telmisartan in bambini e adolescenti e lo studio delle differenze legate all'età. Benché lo studio fosse troppo ridotto per una valutazione significativa della farmacocinetica nei bambini di età inferiore a 12 anni, in generale i risultati sono consistenti con le rilevazioni negli adulti e confermano la non-linearità di telmisartan, in particolare per la Cmax.

Genere
Sono state osservate differenze di concentrazioni plasmatiche tra i sessi, nelle donne Cmax e AUC erano rispettivamente 3 e 2 volte superiori rispetto agli uomini.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Negli studi preclinici di sicurezza, dosi tali da determinare un'esposizione confrontabile a quella del range di dosi da impiegarsi nella terapia clinica hanno causato una riduzione dei parametri eritrocitari (eritrociti, emoglobina, ematocrito),

alterazioni nell'emodinamica renale (aumento di azotemia e creatininemia) come anche un aumento nella potassiemia in animali normotesi. Nel cane sono state osservate dilatazione ed atrofia dei tubuli renali. Nel ratto e nel cane sono state osservate inoltre lesioni della mucosa gastrica (erosioni, ulcere o infiammazioni). Questi effetti indesiderati farmacologicamente mediati, come evidenziato dagli studi preclinici sia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina che con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, si possono prevenire somministrando supplementi salini orali.

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

Non è stata osservata una chiara evidenza di un effetto teratogeno, tuttavia a dosi tossiche di telmisartan sono stati osservati effetti sullo sviluppo postnatale della prole, quali minore peso corporeo e apertura ritardata degli occhi.
Non vi è stata alcuna evidenza di mutagenesi, né di attività clastogena rilevante negli studi *in vitro* né di cancerogenicità nel ratto e nel topo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone (K25) (E1201)
Meglumina
Idrossido di sodio (E524)
Mannitolo (E421)
Magnesio stearato (E470b)
Crospovidone (E1202)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister alluminio/alluminio:
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I contenitori esterni sono scatole di cartone.

TELMISARTAN DOC Generici 20/40/80 mg compresse è fornito in blister (Alluminio/Alluminio) contenenti 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.
Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040866016 - 20 mg compresse - 28 compresse in blister Al/Al
040866028 - 40 mg compresse - 28 compresse in blister Al/Al
040866030 - 80 mg compresse - 28 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2024