

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 49,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Halkaisija noin 10,5 mm.

Pyöreä, valkoinen ja vaaleanpunainen kaksikerroksinen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion (80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 40 mg/12,5 mg -valmistetta (40 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) tai aikuisille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Telmisartan 40 mg -valmisteella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan. (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

lääkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse säätää.

Pediatriset potilaat

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletteja säilytetään suljetussa lämpötilassa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan lämpötilasta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia
- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus <60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -

reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Heikentynyt maksan toiminta

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani poistuu pääasiassa sappinesteen välityksellä. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksantoiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seurantaa. Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Hypovolemia

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio) saattaa esiintyä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat pitää korjata ennen Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoidon aloittamista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaan pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diureettihoidon saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriötä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

- Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

- Hyperkalemia

Toisaalta Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT₁)-reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteella, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -

valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

- Hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

- Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriötä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

- Hypomagneesemia

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

Laktoosimonohydraatti

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi ja/tai harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Etniset eroavaisuudet

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetauti sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

Muuta

Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

Yleistä

Yliherkkyyshäiriöt hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla.

LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyyshäiriöitä (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyshäiriö, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Akuutti myopia ja ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa akuutti ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin

mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytöistä (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä (Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion mukaan lukien). Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bensyylipenisilliinatrium, salisyylihappo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumpitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariininatrium)

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen

perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä.

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- muutamia psykoosilääkkeitä (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV)

Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaalisen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

Muut verenpainetta alentavat aineet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohappoasidoosiriskin.

Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

Tulehduskipulääkkeet (asetyyliisalisylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2-estäjät ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin AUC₀₋₂₄ - ja C_{max} -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

Virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säättämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin ja sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää, seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuais eritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Koska Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja saatavilla, Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö imetyksenaikana ei ole suositeltavaa. Jos Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta käytetään imetyksenaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Verenpainelääkehoidon, kuten Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytön yhteydessä saattaa silloin tällöin esiintyä huimausta tai uneliaisuutta, mikä tulee ottaa huomioon ajoneuvoa ajettaessa tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ja profiili telmisartaani/hydroklooritiatsidi-valmisteella oli samaa luokkaa kuin käytettäessä telmisartaania yksin. Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ($p \leq 0,05$) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -hoidon aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Harvinainen:

Keuhkoputkitulehdus,
nielutulehdus,
sivuontelotulehdus

Immuunijärjestelmä

Harvinainen:

SLE:n (systeeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen¹

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen:

Hypokalemia

Harvinainen:

Hyperurikemia, hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen:

Ahdistuneisuus

Harvinainen:

Depressio

Hermosto

Yleinen:

Heitehuimaus

Melko harvinainen:

Synkopee, tuntoharha

Harvinainen:

Unettomuus, unihäiriö

Silmät

Harvinainen:

Näköhäiriö, näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin		
Melko harvinainen:		Kiertohuimaus
Sydän		
Melko harvinainen:		Takykardia, rytmihäiriöt
Verisuonisto		
Melko harvinainen:		Hypotensio, ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Melko harvinainen:		Dyspnea
Harvinainen:		Hengitysvaikeus (keuhkotulehdus ja keuhkoedeema mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö		
Melko harvinainen:		Ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat
Harvinainen:		Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastriitti
Maksa ja sappi		
Harvinainen:		Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö ²
Iho ja ihonalainen kudος		
Harvinainen:		Angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liukahikoilu, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Melko harvinainen:		Selkäkipu, lihaskouristukset,
lihaskipu Harvinainen:		Nivelkipu, lihaskouristukset, kipu
raajassa		
Sukupuolielimet ja rinnat		
Melko harvinainen:		Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Melko harvinainen:		Rintakipu
Harvinainen:		Influenssan kaltainen sairaus, kipu
Tutkimukset		
Melko harvinainen:		Veren virtsahappopitoisuuden nousu
Harvinainen:		Veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

2: lisäkuvaukset, katso alakohta ”*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*” Lisätietoa yksittäisistä komponenteista

Ne haittavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Telmisartaani:

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

Infektiot

Melko harvinainen: Ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus mukaan lukien
 Harvinainen: Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis³

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Anemia
 Harvinainen: Eosinofilia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hyperkalemia
 Harvinainen: Hypoglykemia (diabeetikot)

Sydän

Melko harvinainen: Bradykardia

Hermosto

Harvinainen: Uneliaisuus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Yskä
 Hyvin harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus³

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen: Vatsavaivat

Iho ja ihonalainen kudos

Harvinainen: Ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: Nivelrikko, jännekipu

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinainen: Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: Voimattomuus

Tutkimukset

Harvinainen: Hemoglobiinin lasku

3: lisäkuvaukset, katso alakohta ”*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*”

Hydroklooritiatsidi:

Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyytitasapainon häiriöön (ks. kohta 4.4).

Hydroklooritiatsidia pelkästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon

Infektiot

Tuntematon: Sylkirauhastulehdus

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Tuntematon: Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Veri ja imukudos

Tuntematon: Aplastinen anemia, hemolyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys

Umpieritys

Tuntematon: Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Tuntematon: Anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyytihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: Rauhattomuus

Hermosto

Tuntematon: Pyöräyttävä olo

Silmät

Tuntematon: Näkökentän keltaisuus, akuutti ahdaskulmaglaukooma

Verisuonisto

Tuntematon: Nekrotisoiva verisuonitulehdus

Ruoansulatuselimistö

Tuntematon: Haimatulehdus, vatsavaiva

Maksa ja sappi

Tuntematon: Hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaaattinen keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudos

Tuntematon: Lupus -tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysreaktiot, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: Heikkous

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat
haitat Tuntematon:

Kuume

Tutkimukset

Tuntematon:

Triglyseridiarvojen nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Sepsis

PROFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyy tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa todeksi.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialysissä.

Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat

pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

Hoito

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II – reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC koodi: C09DA07.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeuttisella annosalueella.

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin 1 (tyyppi AT1)- salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT1-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT1-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT1-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT2- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika- aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuutta. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4 – 8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaiheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (through to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

PRoFESS-tutkimuksessa "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00 – 2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsistapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14 – 3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Telmisartaanin vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin.

Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto

telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6 – 12 tuntia.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksisen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan $\frac{1}{2}$ - $1\frac{1}{2}$ tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20 – 160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa (C_{max} ja AUC). Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmassa toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1 – 3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiserytykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (>99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68-prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyli-glukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti.

Telmisartaanin ¹⁴C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 –isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu ihmisessä

Eliminaatio

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (>97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan.

Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen >1500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli >20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250 – 300 ml/min. Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10 – 15 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2 – 3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkittävästi lisääntynyttä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen.

Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaiseritys ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30 – 60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialyysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu.

Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 prosenttiin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu

potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensiivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II-reseptoriantagonistien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuoksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista.

Selvää näyttöä teratogeenisestä vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisestä vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisillä ei kuitenkaan ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä. Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

6. FARMASEUTTISETTIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Povidoni K25 (E1201)
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti
Meglumiini
Natriumhydroksidi
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Hypromelloosi (Hydroksipropyylimetyyliselluloosa)
Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A
Punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa (sinetöity läpipainopakkaus) Herkkä kosteudelle.
Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion –tabletit on pakattu alumiini/alumiini-
läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:14, 28, 56 tai 98 tablettia läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30855

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.11.2018