

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan Sandoz 40 mg tabletit

Telmisartan Sandoz 80 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Telmisartan Sandoz 40 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 153,381 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina ja laktoosimonohydraattina) ja 1,94 mg (0,084 mmol) natriumia (natriumhydroksidina).

Telmisartan Sandoz 80 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 306,761 mg laktoosia (vedettömänä laktoosina ja laktoosimonohydraattina) ja 3,88 mg (0,169 mmol) natriumia (natriumhydroksidina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Telmisartan Sandoz 40 mg tabletit

Valkoinen, pitkänomainen, sileä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”40”.  
Tabletit ovat 11,5-11,8 mm pitkiä ja 6,4-6,8 mm leveitä.

Telmisartan Sandoz 80 mg tabletit

Valkoinen, pitkänomainen, sileä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä ”80”.  
Tabletit ovat 14,7-15,0 mm pitkiä ja 8,2-8,6 mm leveitä.

Jakourteellinen tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

##### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

Sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentäminen aikuisilla, joilla on:

- havaittu aterotromboottinen sydän- ja verisuonisairaus (aiempi sepelvaltimosairaus, aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti) tai
- tyypin 2 diabetes ja todettu kohde-elin vaurio.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Essentiaalisen hypertension hoito

Tavallisesti tehokas annos on 40 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin potilaille saattaa olla hyötyä jo 20 mg:n vuorokausiannoksesta. Tapauksissa, joissa verenpaine tavoitetta ei saavuteta, telmisartaanin annosta voidaan lisätä enintään 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti telmisartaania voidaan käyttää yhdessä tiatsidityyppisen diureetin, kuten hydroklooritiatsidin kanssa. Hydroklooritiatsidin on osoitettu lisäävän additiivisesti telmisartaanin antihypertensiivistä tehoa. Annoksen suurentamista harkittaessa on otettava huomioon, että suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 4-8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 5.1 ).

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

Suosittelun annos on 80 mg kerran vuorokaudessa. Pienempien kuin 80 mg telmisartaaniannosten tehokkuudesta sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämisessä ei ole tietoa.

Kun telmisartaanihoito aloitetaan sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseen, suositellaan verenpaineen tarkkaa seuranta. Tarvittaessa muu verenpainetta alentava lääkitys tulee tarkistaa.

### *Erityisryhmät*

#### Munuaisten vajaatoiminta

Potilaista, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt, tai hemodialyysipotilaista, on vähän kokemusta. Näille potilaille suositellaan pienempää 20 mg:n aloitusannosta (ks. kohta 4.4).

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt.

#### Maksan vajaatoiminta

Telmisartan Sandoz -tablettien käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3).

Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää 40 mg:aa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4 ).

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### Pediatriset potilaat

Telmisartan Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### *Antotapa*

Telmisartaanitabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

## 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Sappiteitä tukkeuttava sairaus
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Telmisartan Sandoz -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (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).

##### Maksan vajaatoiminta

Telmisartan Sandoz -valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vakava maksan toiminnan heikkeneminen (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääosin sappinesteen mukana. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman odotetaan olevan heikentynyt. Telmisartan Sandoz -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

##### Renovaskulaarinen hypertensio

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

##### Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisten siirto

Kun Telmisartan Sandoz -valmistetta käytetään potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava säännöllisin väliajoin. Telmisartan Sandoz -valmisteen käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta.

##### Hypovolemia

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio), erityisesti ensimmäisen Telmisartan Sandoz -annoksen jälkeen, saattaa esiintyä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat pitää korjata ennen Telmisartan Sandoz -hoidon aloittamista. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Telmisartan Sandoz -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 estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kuten telmisartaanin käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin munuaisten vajaatoiminnan potilaille, joiden verisuonitonos ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniiniangiotensiini-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 reniiniangiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä antihypertensiivisillä lääkkeillä. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

#### Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

#### Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaani-hoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen.

#### Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa.

Vanhuksilla, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä, diabeetikoilla, potilailla joilla on samanaikainen hoito muilla kaliumpitoisuutta kohottavilla lääkkeillä, ja/tai potilailla joilla on väliin tulevia tapahtumia, hyperkalemia voi johtaa kuolemaan.

Ennen kuin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä harkitaan, tulee hyöty-riskisuhde arvioida.

Tärkeimmät huomioon otettavat riskitekijät hyperkalemialle ovat:

- Diabetes, munuaisten toimintahäiriö, ikä (> 70 vuotta)
- Yhdistelmä yhden tai useamman muun reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen kanssa ja/tai kaliumlisan kanssa. Lääkevalmisteet tai terapia-alueet, jotka saattavat aiheuttaa hyperkalemiaa ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, mukaan lukien selektiiviset COX-2 -estäjät), hepariini, immunosuppressiolääkkeet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.

- Muut samanaikaiset tapahtumat, erityisesti elimistön kuivuminen, akuutti sydämen vajaatoiminta metabolinen asidoosi, munuaistoiminnan huononeminen, akuutit munuaissairaudet (esim. infektiot), solujen hajoaminen (esim. akuutti raajaiskemia, rabdomyolyyysi, laaja trauma).

Riskiryhmän potilaille suositellaan tiivistä seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa (ks. kohta 4.5).

### Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasipuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Etniset eroavaisuudet

Angiotensiinikonvertaasin estäjien tavoin telmisartaanin ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien antihypertensiivinen vaikutus on heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä. Tämä liittyy mahdollisesti siihen, että mustaihoisen väestön reniiniarvot ovat keskimäärin matalammat muuhun väestöön verrattuna.

### Muuta

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Digoksiini

Telmisartaanin samanaikainen anto digoksiinin kanssa suurensi digoksiinin keskimääräistä huippupitoisuutta plasmassa (49 %) ja vähimmäispitoisuutta (20 %). Telmisartaanin hoidon alussa, annoksen muuttamisen yhteydessä ja hoitoa lopetettaessa on varmistettava, että digoksiinipitoisuudet pysyvät terapeuttisella annosalueella.

Kuten myös muut reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, telmisartaani saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa (ks. kohta 4.4). Riski saattaa suurentua käytettäessä telmisartaania yhdessä muiden hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, mukaan lukien selektiiviset COX-2 –estäjät), hepariini, immunosuppressiolääkkeet (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi).

Hyperkalemian esiintyminen riippuu siihen liittyvistä riskitekijöistä. Riski kohoaa yllä mainituissa hoitoyhdistelmissä. Riski on erityisen korkea käytettäessä valmistetta yhdessä kaliumia säästävien diureettien kanssa ja yhdistettynä kaliumia sisältäviin suolan korvikkeisiin. Esim. ACE:n estäjien tai NSAID -lääkkeiden kanssa käytettynä riski on pienempi, jos käyttöön liittyviä varotoimia noudatetaan tarkasti.

*Samanaikaista käyttöä ei suositella*

### Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin salpaajat kuten telmisartaani heikentävät diureetin aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, kuten spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisä tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat johtaa seerumin kaliumpitoisuuden merkittävään kohoamiseen. Jos samanaikainen käyttö on tarpeellista todetun hypokalemian vuoksi, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata toistuvasti.

*Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö*

### Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu myös käytettäessä angiotensiini II -reseptorin salpaajia telmisartaani mukaan lukien. Jos tämä yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuden seuranta suositellaan.

### Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

NSAID-lääkkeet (asetyyilisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 -estäjät ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet) saattavat vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikaista annostelua 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 iäkkäille potilaille. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana. Eräässä tutkimuksessa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilatin  $AUC_{0-24}$  ja  $C_{max}$  arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

### Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit)

Aiempi hoito suurilla diureettiannoksilla kuten furosemidilla (loop-diureetti) ja hydroklooritiatsidilla (tiatsididiureetti) saattaa johtaa volyymin vajeeseen ja hypotension riskiin telmisartaanihoitoa aloitettaessa.

*Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä*

### Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä telmisartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

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 verrattuna yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini. Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

## Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen.

## **4.6 Fertilitteetti, 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 Sandoz -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 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).

### Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa Telmisartan Sandoz -valmisteen käytöstä imetyksen aikana, Telmisartan Sandoz -valmisteen käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Verenpainetta alentavan hoidon, kuten Telmisartan Sandoz -lääkityksen yhteydessä saattaa joskus esiintyä huimausta tai uneliaisuutta, mikä tulee ottaa huomioon ajoneuvoa ajettaessa tai käytettäessä koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakaviin haittavaikutuksiin sisältyy anafylaktinen reaktio ja angioedeema, joita saattaa esiintyä harvoin ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta.

Kontrolloidussa tutkimuksissa verenpainepotilailla telmisartaanista raportoitujen haittavaikutuksien kokonaisesiintymistiheys ei yleensä eronnut lumelääkkeestä (41,4 % vs. 43,9 %). Haittavaikutuksien esiintymistiheys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaiden sukupuoleen, ikään tai rotuun. Telmisartaanin turvallisuusprofiili sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi hoidetuilla potilailla oli samanlainen kuin verenpainepotilailla.

Alla luetellut haittavaikutukset on kerätty kontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailla sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista. Luettelossa on huomioitu myös vakavat haittatapahtumat ja haittatapahtumat, jotka johtivat hoidon keskeytykseen kolmessa kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 21 642 potilasta, joille annettiin telmisartaania jopa 6 vuoden ajan sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi.

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

Haittatapahtumat on lajiteltu niiden esiintymistiheyden mukaisesti käyttäen seuraavaa tapaa:

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 ( $< 1/10\ 000$ ).

Haittatapahtumat on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittatapahtuman vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

### **Infektiot**

Melko harvinainen: Ylempien hengitysteiden tulehdus mukaan lukien nielutulehdus ja sivuontelotulehdus, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus.

Harvinainen: Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis<sup>1</sup>

### **Veri ja imukudos**

Melko harvinainen: Anemia

Harvinainen: Eosinofilia, trombosytopenia

### **Immuunijärjestelmä**

Harvinainen: Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys

### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

Melko harvinainen: Hyperkalemia

Harvinainen: Hypoglykemia (diabeetikot)

### **Psyykkiset häiriöt**

Melko harvinainen: Masentuneisuus, unettomuus

Harvinainen: Ahdistuneisuus

### **Hermosto**

Melko harvinainen: Synkopee

Harvinainen: Uneliaisuus

## **Silmät**

Harvinainen: Näköhäiriö

## **Kuulo ja tasapainoelin**

Melko harvinainen: Huimaus

## **Sydän**

Melko harvinainen: Bradykardia

Harvinainen: Takykardia

## **Verisuonisto**

Melko harvinainen: Hypotensio<sup>2</sup>, ortostaattinen hypotensio

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Melko harvinainen: Dyspnea

Hyvin harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus<sup>3</sup>

## **Ruoansulatuselimistö**

Melko harvinainen: Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriö, ilmavaivat, oksentelu

Harvinainen: Vatsavaivat, suun kuivuminen, makuhäiriö

## **Maksa ja sappi**

Harvinainen: Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö<sup>4</sup>

## **Iho ja ihonalainen kudος**

Melko harvinainen: Liikahikoilu, kutina, ihottuma

Harvinainen: Punoitus, angioedeema (myös kuolemaan johtava), lääkeihottuma, toksinen ihottuma, ekseema, urtikaria

## **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Melko harvinainen: Lihaskipu, selkäkipu (esim. iskias), lihaskouristukset

Harvinainen: Nivelkipu, kipu raajassa, jännekipu (jännetulehdusta muistuttavat oireet)

## **Munuaiset ja virtsatiet**

Melko harvinainen: Munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta

## **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Melko harvinainen: Rintakipu, astenia (heikkous)

Harvinainen: Influenssan kaltainen sairaus

## **Tutkimukset**

Melko harvinainen: Veren kreatiniinipitoisuuden nousu

Harvinainen: Veren virtsahappopitoisuuden, maksaentsyymiarvojen ja kreatiinifosfokinaasipitoisuuden nousu, hemoglobiiniarvojen aleneminen

1,2,3,4: lisäkuvaukset, katso alakohta ”*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*”

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

<sup>1</sup>Sepsis

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

### <sup>2</sup>Hypotensio

Tätä haittavaikutusta raportoitiin yleisesti potilailla, joilla verenpaine oli kontrollissa ja joita hoidettiin telmisartaanilla sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi standardihoidon lisäksi.

### <sup>3</sup>Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

### <sup>4</sup>Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa / maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten japanilaisille potilaille. Japanilaiset potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi) Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, FI-00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa.

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

Hoito: Telmisartaani ei ole poistettavissa elimistöstä hemodialyysillä. Potilasta tulee seurata tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu yliannoksen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vakavuudesta. Oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu voivat tulla kyseeseen. Lääkehiilen antaminen voi olla hyödyllistä yliannoksen hoidossa. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniinipitoisuuksia tulee seurata usein. Jos hypotensiota esiintyy, on potilas asetettava selälleen makuulle ja suolojen ja nesteen anto on aloitettava nopeasti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II –reseptorin salpaajat, pelkkä, ATC koodi: C09CA07.

#### Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT<sub>1</sub>) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT<sub>1</sub>-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole lainkaan agonistivaikutusta AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT<sub>1</sub>-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT<sub>2</sub>- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa

reseptoreiden mahdollisen liikaaktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuuksia. 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 haittatapahtumien lisääntymistä ei ole odotettavissa.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Essentiaalisen hypertension hoito

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 edeltävän neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Lääkevalmisteen diureettisen ja natriureettisen vaikutuksen osuutta verenpaineen alentumiseen ei ole selvitetty. Lääkevalmisteen verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Telmisartaanin hoidon äkillisessä keskeyttämisessä verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän telmisartaanilla hoidetuilla potilailla kuin niillä, joita hoidettiin angiotensiinikonvertaasin estäjillä.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

**ONTARGET** tutkimuksessa (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8542), ramipriili 10 mg (n= 8576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n= 8502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan

kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93 – 1,10, p-arvo (noninferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa kuten sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90 – 1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0.0004)], jotka olivat ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND tutkimuksessa ACE-I-intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n=2954) tai lumelääkettä (n=2972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81-1,05, p=0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödystä etukäteen määriteltyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76-1,00, p=0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ei saatu näyttöä hyödystä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85-1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla. Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle. 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 sepsis-tapausten 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.

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. Tarkemmat tiedot, ks. ”Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy”. 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 estäjiä 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.

### Pediatriset potilaat

Telmisartaanin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Telmisartaanin verenpainetta alentavia vaikutuksia arvioitiin kahdella telmisartaaniannoksella 76:lla hypertensiivisellä huomattavasti ylipainoisilla 6 - < 18-vuotiailla potilailla (paino  $\geq 20$  kg ja  $\leq 120$  kg, keskipaino 74.6 kg) yli neljän viikon hoitajakson ajan. Telmisartaani-annos oli 1 mg/kg (n = 29 potilasta) tai 2 mg/kg (n = 31 potilasta). Sekundaarista verenpainetauti ei poissuljettu tutkimuksen sisäänottovaiheessa. Joillain tutkittavilla potilailla käytetyt annokset olivat suurempia kuin aikuispotilaiden hypertension hoitoon suositellut annokset, vuorokausiannoksen noustessa vastaamaan aikuisilla testattua 160 mg:n annosta. Ikäryhmällä vakioinnin jälkeen keskimääräiset systolisen verenpaineen muutokset lähtötasosta (ensisijainen tavoite) olivat -14,5 (1,7) mmHg 2 mg/kg telmisartaaniryhmässä, -9,7 (1,7) mmHg 1 mg/kg telmisartaaniryhmässä ja -6,0 (2,4) lumelääkeryhmässä. Vakioidut diastolisen verenpaineen muutokset lähtötasosta olivat vastaavasti -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg ja -3,5 (2,1) mmHg. Muutos oli annosriippuvainen. Tutkimuksen turvallisuustiedot 6 - < 18-vuotiailla potilailla olivat yleisesti samanlaisia kuin aikuisilla on havaittu. Telmisartaanin pitkäaikaishoidon turvallisuutta lapsilla ja nuorilla ei arvioitu.

Tässä potilasryhmässä raportoitua eosinofiilien lisääntymistä ei ole havaittu aikuisilla. Sen kliinistä tärkeyttä ja merkitystä ei tunneta.

Näiden kliinisten tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöstä telmisartaanin tehosta ja turvallisuudesta hypertensiivisille pediatrisille potilaille.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Telmisartaanin imeytyminen on nopeaa, vaikka imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen hyötyosuus on n. 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuuden aikakäyrän alla olevan pinta-alan ( $AUC_{0-\infty}$ ) pieneneminen vaihtelee noin 6 %:sta (40 mg:n annos) lähes 19 %:iin (160 mg:n annos). Kolmen tunnin kuluttua annosta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Annosten ja plasman pitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. Yli 40 mg:n annoksilla  $C_{max}$  - arvon ja vähäisemmässä määrin AUC:n suurentuminen ei ole suhteessa annokseen.

### Jakaantuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Vakaan tilan keskimääräinen ilmeinen jakaantumistilavuus ( $V_{dss}$ ) on n. 500 l.

### Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla kantayhdisteen glukuronidiksi. Konjugaatilla ei ole todettu farmakologista vaikutusta.

### Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on > 20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden ( $C_{max}$ ) ja vähemmässä määrin, AUC:n suureneminen eivät ole suhteessa annokseen. Telmisartaanilla ei ole suositellulla annoksella todettu kliinisesti merkittävää kumuloitumista. Plasman pitoisuudet olivat naisilla suuremmat kuin miehillä, mutta tällä ei kuitenkaan ole merkittävää vaikutusta tehoon.

Oraalisen (ja i.v.) annostelun jälkeen telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteeseen, pääasiallisesti muuttumattomana yhdisteenä. Kumulatiivinen erityys virtsaan on < 1 % annoksesta. Kokonaispuhdistuma ( $Cl_{tot}$ ) plasmasta on suuri (n. 1000 ml/min) verrattuna maksan verenvirtaukseen (n. 1500 ml/min).

### ***Erityisryhmät***

#### Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdella telmisartaani-annoksella toissijaisena tavoitteena 6 - < 18-vuotiailla verenpainetautipotilailla (n = 57), kun heille annettiin 1 mg/kg tai 2 mg/kg telmisartaania yli neljän viikon hoitajakson ajan. Farmakokineettiset tavoitteet sisälsivät telmisartaanin vakaan tilan määrityksen lapsilla ja nuorilla sekä ikään liittyvien erojen tutkimisen. Vaikka tutkimus oli liian suppea antamaan tarkkaa arviota farmakokinetiikasta alle 12-vuotiailla lapsilla, tulokset ovat yleisesti yhdenmukaisia aikuisten tuloksiin nähden ja vahvistavat telmisartaanin ei-lineaarisuutta, etenkin  $C_{max}$ -arvolle.

#### Sukupuoli

Plasman pitoisuuksissa on todettu eroja, esim. naisilla  $C_{max}$  -arvo oli kolminkertainen ja AUC kaksinkertainen miehiin verrattuna.

#### Iäkkäät

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt, havaittiin kaksinkertaisia pitoisuuksia plasmassa. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, havaittiin kuitenkin plasmassa pienempiä pitoisuuksia dialyysin aikana. Koska telmisartaani sitoutuu plasman proteiineihin lähes täydellisesti, se ei poistu dialyysissä munuaisten vajaatoimintapotilailla. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 %:iin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka aiheuttivat terapeuttisella annosalueella tapahtuvaan altistukseen verrattavan altistuksen, pienensivät punasolujen parametrejä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Lisäksi todettiin muutoksia munuaisten hemodynaamikassa (lisääntynyt veren ureatyypin- ja kreatiinipitoisuus) sekä lisääntynyt seerumin kaliumpitoisuus normotensiivisillä eläimillä. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Mahalaukun limakalvon vaurioita (erosioita, haavaumia ja tulehdusta) havaittiin myös rotilla ja koirilla. Nämä farmakologisten vaikutusten välittämät haittavaikutukset, jotka ovat tunnettuja sekä angiotensiinikonvertaasin estäjien että angiotensiini II -reseptorin salpaajien prekliinisistä tutkimuksista, estettiin antamalla suolaliuosta oraalisesti.

Molemmilla lajeilla havaittiin lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus ja munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa/hyperplasiaa. Näillä muutoksilla, jotka myös tunnetaan angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

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

Mutageenisuutta tai merkittäviä klastogeenisiä vaikutuksia ei esiintynyt tutkimuksissa *in vitro* eikä näyttöä karsinogeenisuudesta rotilla ja hiirillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi  
Meglumiini  
Povidoni K25  
Laktoosimonohydraatti  
Povidoni  
Krospovidoni  
Laktoosi, vedetön  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alu/Alu läpipainopakkaus, joka sisältää: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablettia

Alu/Alu yksittäispakattu läpipainopakkaus, joka sisältää: 28 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

40 mg: 27903

80 mg: 27904

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.01.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.10.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.04.2018