

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan Orion 40 mg tabletit

Telmisartan Orion 80 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Telmisartan Orion 40 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 40 mg telmisartaania.

Telmisartan Orion 80 mg tabletit: Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Telmisartan Orion 40 mg:n tabletit:

Valkoisia, pitkänomaisia, kooltaan noin 12,0 mm x 5,9 mm tabletteja, joissa on kohokuvioitu koodi LC toisella puolella.

Telmisartan Orion 80 mg:n tabletit:

Valkoisia, pitkänomaisia, kooltaan noin 16,0 mm x 8,0 mm tabletteja, joissa on kohokuvioitu koodi LC toisella puolella.

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 verenpainehoidon tavoitetta ei saavuteta, telmisartaanin annosta voidaan lisätä enintään 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti telmisartaania voidaan käyttää yhdessä tiatsidityypisen 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 verenpainetta tarkkaa seuranta. Tarvittaessa muu verenpainetta alentava lääke tulee tarkistaa.

Erityisryhmät

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

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 potilailla, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Telmisartan Orion -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 potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Telmisartan Orion -tablettien 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, ruuan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Sappiteitä tukkeuttava sairaus
- Vaikea maksan vajaatoiminta

Telmisartan Orion -tablettien 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 aikanaikin 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 Orion -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 Orion -tabletteja tulee antaa varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta.

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

Kun Telmisartan Orion -tabletteja käytetään potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava säännöllisin väliajoin. Telmisartan Orion -tablettien käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta.

Hypovolemia

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio), erityisesti ensimmäisen Telmisartan Orion -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 Orion -hoidon aloittamista. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen Telmisartan 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 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 potilailla, joiden verisuonitonous 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

Telmisartaanihoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaan 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-riski-suhde 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 kaliumlisän kanssa. Lääkevalmisteet tai terapialuokat, jotka saattavat aiheuttaa hyperkalemiaa ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin antagonistit, tulehduskipulääkkeet (NSAID:t, mukaan lukien selektiiviset COX-2 -estäjät), hepariini, immunosuppressori (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- muut samanaikaiset tapahtumat, erityisesti elimistön kuivuminen, akuutti sydämen epätasapainotila, metabolinen asidoosi, munuaistoiminnan huononeminen, munuaisten yleistilan äkillinen huononeminen (esim. infektiot), solujen hajoaminen (esim. akuutti raajaiskemia, rabdomyolyysi, laaja trauma).

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

Etniset eroavaisuudet

Angiotensiinikonvertaasin estäjien tavoin telmisartaanin ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien antihypertensiivinen vaikutus on heikompi mustaihosisilla kuin muissa väestöryhmissä. Tämä liittyy mahdollisesti siihen, että mustaihaisen 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

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

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 antagonistit, tulehduskipulääkkeet (NSAID:t, mukaan lukien selektiiviset COX-2 -estäjät), hepariini, immunosuppressori (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi).

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin antagonistit kuten telmisartaani vähentävät 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.

Litium

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

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyilisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 -estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää angiotensiini II -reseptorin antagonistien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Angiotensiini II -reseptorin antagonistin 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 määrävällein 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.

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.

Ottava 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 yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (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 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 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).

Imetys

Koska telmisartaanin käytöstä imetyksen aikana ei ole olemassa tietoa, käyttöä ei suositella. Imetyksen aikana on suositeltavampaa käyttää vaihtoehtoisia hoitoja, joilla on parempi vakiintunut turvallisuusprofiili, etenkin imetettäessä vastasyntyntä tai keskosta.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa Telmisartan Orion -tableteilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Kontrolloiduissa tutkimuksissa verenpainepotilailla telmisartaanista raportoitujen haittavaikutuksien kokonaisesiintymistiheys ei yleensä eronnut lumelääkkeestä (41,4 % vs. 43,9 %). Haittavaikutuksien ilmaantuminen 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 kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailla sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista. Luettelossa on huomioitu myös vakavat haittavaikutukset ja haittavaikutukset, 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

Haittapahtumat 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 ($< 1/10,000$)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	
Melko harvinainen:	Virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus mukaan lukien, ylempien hengitysteiden tulehdus, nielutulehdus ja sivuontelotulehdus mukaan lukien
Harvinainen:	Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis ¹
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:	Unettomuus, masentuneisuus
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 ² , ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Dyspnea, yskä
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁴
Ruuansulatuselimistö	
Melko harvinainen:	Vatsakipu, ripuli, ruuansulatushäiriö, ilmavaivat, oksentelu
Harvinainen:	Kuiva suu, vatsavaivat, makuhäiriö

Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö ³
Iho ja ihonalainen kudos	
Melko harvinainen:	Kutina, liukahikoilu, ihottuma
Harvinainen:	Angioedeema (myös kuolemaan johtava), ekseema, punoitus, urtikaria, lääkeihottuma, toksinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Selkäkipu (esim. iskias), lihaskouristukset, lihaskipu
Harvinainen:	Nivelkipu, kipu raajassa, jännekipu (jännetulehdusta muistuttavat oireet)
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Rintakipu, astenia (heikkous)
Harvinainen:	Influenssan kaltainen sairaus
Tutkimukset	
Melko harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu
Harvinainen:	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, veren virtsahappopitoisuuden, maksaentsyymiarvojen ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu

^{1,2,3,4}: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Sepsis

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

Hypotensio

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

Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
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 kreatiniiniarvoja 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 -antagonistit, pelkkä, ATC koodi: C09CA07.

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT1) antagonistit. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT1 -reseptorin alatyypissä, 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 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 haittavaikutusten 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 (non-inferiority) = 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 verisuonikuolleisuuden 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. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta "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 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.

Pediatriset potilaat

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

Telmisartaanin verenpainetta alentavia vaikutuksia arvioitiin kahdella telmisartaani-annoksella 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 verenpainetautiä ei poissuljettu tutkimuksen sisäänottovaiheessa. Joillain tutkittavilla potilailla käytetyt annokset olivat suurempia kuin aikuispotilaiden hypertensioon 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) mmHg 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 Farmakokinetiikka

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-∞}) 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.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakaantumistilavuus (V_{dss}) on keskimäärin 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 eritysvirtsaan 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 2mg/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 hemodynamiikassa (lisääntynyt veren ureatyypin- ja kreatiniinipitoisuus) sekä lisääntynyt seerumin kaliumpitoisuus normotensiivisillä eläimillä. Koirilla havaittiin munuaistiehyen laajentumista ja atrofiaa. Mahalaukun limakalvon vaurioita (eroosioita, haavaumia ja tulehdusta) havaittiin myös rotilla ja koirilla. Nämä farmakologisten vaikutusten välittämät haittavaikutukset, jotka ovat tunnettuja sekä angiotensiinikonvertaasin estäjien että angiotensiini II -reseptorin antagonistien 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 estäjien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Selvää näyttöä teratogeenisestä vaikutuksesta 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
Povidoni
Meglumiini
Mannitoli (E421)
Magnesiumstearaatti
Krospovidoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-PVDC-Al/Al läpipainopakkaukset. Pakkauskoot: 14, 28, 56, 84 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

40 mg: 34712

80 mg: 34714

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.11.2017