

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan Sandoz 40 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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.

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-elinvaurio.

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 verenpainetta 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 munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen 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 estäjä 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 verisuonitonius 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 seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen.

Hyperkalemia

Renii-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 renii-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 renii-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen kanssa ja/tai kaliumlisän 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 raajaiskemialla, rhabdomyolyysi, 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 laktaasinpuutos tai glukooosi-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 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

Telmisartaanin samanaikainen anto digoksiinin kanssa suurensi digoksiinin keskimääräistä huippupitoisuutta plasmassa (49 %) ja vähimmäispitoisuutta (20 %). Telmisartaanihoidon 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.

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.

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

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 yhtäaikaan 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 iäkkäille potilaille. 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 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, amifostini. 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.

Kontrolloiduissa 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 kontrolloiduista 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 sepsis¹

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: Anemia

Harvinainen: Eosinofilia, trombositopenia

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: Hypotensio², ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Dyspnea, yskä

Hyvin harvinainen: Interstitiaalinen keuhkosairaus³

Ruoansulatuselimistö

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

Harvinainen: Vatsavaivat, suun kuivuminen, makuhäiriö

Maksa ja sappi

Harvinainen: Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö⁴

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 virtsatie

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

¹Sepsis

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

²Hypotensio

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

³Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

⁴Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 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 AT₁) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole lainkaan agonistivaikutusta 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 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).

Telmisartaanihoidon 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 Telmisartan **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-elinvaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on sydän- ja verisuonitapahtumienriski.

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 ramipriilillä 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 ramipriilillä hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriilillä 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 hyödyistä 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 hyödyistä (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 -tapauksen 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 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

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 ≥ 20 kg ja ≤ 120 kg,

keskipaino 74.6 kg) yli neljän viikon hoitojakson ajan. Telmisartaaniannos 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) 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 pediatriisille 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 eritysvirtsan 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 kreatiniinipitoisuus) sekä lisääntynyt seerumin kaliumpitoisuus normotensiivisillä eläimillä. Koirilla havaittiin munuaistehyeen 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 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 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
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 pakkaus koot

Alu/Alu läpipainopakkaus, joka sisältää: 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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.01.2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.10.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06-08-2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telmisartan Sandoz 40 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 40 mg telmisartan.

Hjälpämnen med känd effekt: En tablett innehåller 153,381 mg laktos (som vattenfri laktos och laktosmonohydrat) och 1,94 mg (0,084 mmol) natrium (som natriumhydroxid).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit, avlång, slät tablett med märkning ”40” och brytskåra på ena sidan. Tabletter är 11,5-11,8 mm långa och 6,4-6,8 mm breda.

Tabletten med brytskåra kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Kardiovaskulär prevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos vuxna med:

- etablerad aterotrombotisk kardiovaskulär sjukdom (tidigare kranskärslsjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom) eller
- typ 2 diabetes mellitus med dokumenterad skada på målorgan.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av essentiell hypertoni

Den vanliga effektiva dosen är 40 mg en gång dagligen. Vissa patienter kan ha effekt redan av en dagsdos på 20 mg. Hos patienter som inte uppnår avsett blodtryck kan dosen telmisartan ökas till maximalt 80 mg en gång

dagligen. Alternativt kan telmisartan användas i kombination med ett tiaziddiuretikum t.ex. hydroklortiazid, som har visats ge additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med telmisartan. Vid överväganden beträffande dosökning är det viktigt att komma ihåg att maximal antihypertensiv effekt vanligen uppnås 4 till 8 veckor efter initiering av behandlingen (se avsnitt 5.1).

Kardiovaskulär prevention

Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång per dag. Det är inte känt om lägre doser än 80 mg telmisartan är effektiva beträffande reduktion av kardiovaskulär morbiditet.

När behandling med telmisartan för att reducera den kardiovaskulära morbiditeten påbörjas, rekommenderas noggrann uppföljning av blodtrycket och justering av läkemedel som sänker blodtrycket kan behövas.

Speciella grupper

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten är begränsad för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys. En lägre startdos på 20 mg rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering krävs för patienter med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Telmisartan Sandoz är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Telmisartan Sandoz för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Aktuella tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2, men det går inte att ge någon doseringsrekommendation.

Administreringsätt

Telmisartan-tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och bör tas med vätska, med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallvägsobstruktion.
- Svår leverinsufficiens.
- Samtidig användning av Telmisartan Sandoz och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Nedsatt leverfunktion

Telmisartan Sandoz ska inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan. Telmisartan Sandoz ska användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller unilateral njurartärstenos vid endast en fungerande njure behandlas med läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet.

Njurinsufficiens och njurtransplantation

När Telmisartan Sandoz används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden uppföljning av kalium- och kreatininnivåerna i serum. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Telmisartan Sandoz till patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation.

Intravaskulär hypovolemi

Symtomgivande hypotoni, särskilt efter den första dosen av Telmisartan Sandoz, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Telmisartan Sandoz inleds. Hyponatremi och hypovolemi ska korrigeras före behandling med Telmisartan Sandoz.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system, såsom telmisartan, förknippats med akut hypotoni, hyperazotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iakttagas vid behandling av patienter med stenosis i aorta- eller mitralisklaffen, eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika

Hos dessa patienter kan hypoglykemi inträffa under behandling med telmisartan. Lämplig blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas vid behov.

Hyperkalemi

Behandling med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

Hos äldre, patienter med njurinsufficiens, diabetespatienter, hos patienter som behandlas med läkemedel som ökar kaliumnivån och/eller med samtidiga händelser, kan hyperkalemi vara fatal.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-systemet övervägs, ska nytta/risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorer för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, njurinsufficiens, ålder (>70 år)
- Samtidig användning av ett eller flera läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, NSAID-läkemedel (inkl. selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtidiga händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njurfunktionen (t.ex. infektionssjukdom), cellulär lys (t.ex. akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, utbredd trauma).

Nivåerna av serumkalium bör följas noga hos riskpatienter (se avsnitt 4.5).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Etniska skillnader

Telmisartan har liksom andra angiotensin II-receptorantagonister mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos färgade än hos icke färgade, troligen p.g.a. av högre prevalens för låga reninnivåer hos färgade hypertoniker.

Övrigt

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel, skulle en hjärtinfarkt eller stroke kunna utlösas av en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Digoxin

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (median 49 %) samt för dalvärde (median 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering och utsättning av telmisartan ska digoxinhalterna kontrolleras så att koncentrationer inom det terapeutiska intervallet bibehålls.

Liksom med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan telmisartan utlösa hyperkalemi (se avsnitt 4.4). Risken kan öka vid kombination med andra läkemedel som också kan orsaka hyperkalemi (saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister, NSAID-läkemedel inkl. selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim).

Förekomsten av hyperkalemi är beroende av samtidiga riskfaktorer. Risken ökar vid användning av ovan nämnda kombinationer. Risken är särskilt hög vid kombination med kaliumsparande diuretika och samtidig behandling med saltersättningsmedel som innehåller kalium. En kombination med t.ex. ACE-hämmare eller NSAID-preparat leder till en lägre risk förutsatt att varningar och försiktighetsmått följs noga.

Samtidig behandling rekommenderas inte

Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement

Angiotensin II-receptorantagonister, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som orsakas av diuretika. Kaliumsparande diuretika t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumsupplement eller saltersättningar som innehåller kalium kan leda till en signifikant ökning av serumkalium. Om samtidig användning är indicerad p.g.a. dokumenterad hypokalemi, ska den användas med försiktighet och med frekvent monitorering av serumkalium.

Litium

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare och med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Samtidig användning kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (dvs. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig användning av angiotensin II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt inklusive akut njursvikt, som vanligen är reversibel. Av det skälet ska

kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienter ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen efter att behandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter. I en studie med samtidig tillförsel av telmisartan och ramipril ökade AUC_{0-24} och C_{max} av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

Tidigare behandling med höga doser diuretika, såsom furosemid (loopdiuretikum) och hydroklortiazid (tiaziddiuretikum), kan leda till minskad volym och risk för hypotension vid initiering av behandling med telmisartan.

Att ta hänsyn till vid samtidig behandling

Andra antihypertensiva läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av telmisartan kan öka vid samtidig behandling med andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Baserat på farmakologiska egenskaper hos följande läkemedel förväntas de potentiera den hypotensiva effekterna av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: Baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotension förstärkas av alkohol, barbiturater, narkotiska och antidepressiva medel.

Kortikosteroider (systemisk tillförsel)

Minskad antihypertensiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-antagonister bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4).
Angiotensin II-antagonister är kontraindicerade under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckliga data beträffande användning av Telmisartan Sandoz till gravida kvinnor. Studier på djur har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-receptorantagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje trimester kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi) (se också avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-receptorantagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Telmisartan Sandoz under amning finns, rekommenderas inte Telmisartan Sandoz utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av Telmisartan Sandoz på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon och användning av maskiner ska man ta hänsyn till att antihypertensiva läkemedel, som Telmisartan Sandoz, kan orsaka yrsel och dåsighet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar inkluderar anafylaktisk reaktion och angioödem, vilka kan inträffa i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), samt akut njursvikt.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades vid behandling med telmisartan var vanligen jämförbar med placebo (41,4 % jämfört med 43,9 %) i kontrollerade studier hos patienter som behandlades för hypertoni. Frekvensen av biverkningar uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras. Säkerhetsprofilen för telmisartan hos patienter som behandlades för reduktion av kardiovaskulär morbiditet överensstämde med den hos hypertensiva patienter.

Biverkningar som listas nedan har rapporterats från kontrollerade kliniska studier hos patienter som behandlas för hypertension och från rapporter efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Listan omfattar också allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen i tre kliniska långtidsstudier som inkluderade 21 642 patienter som behandlades med telmisartan i upp till sex år för reduktion av kardiovaskulär morbiditet.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit, urinvägsinfektioner inklusive cystit
Sällsynta: Sepsis även med fatal utgång¹

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Anemi
Sällsynta: Eosinofili, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Anafylaktisk reaktion, överkänslighet

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hyperkalemi
Sällsynta: Hypoglykemi (hos diabetiker)

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Depression, sömnlöshet
Sällsynta: Ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Synkope
Sällsynta: Somnolens

Ögon

Sällsynta: Synstörningar

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Yrsel

Hjärtat

Mindre vanliga: Bradykardi
Sällsynt: Takykardi

Blodkärl

Mindre vanliga: Hypotension², ortostatisk hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné, hosta
Mycket sällsynta: Interstitiell lungsjukdom³

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Magsmärta, diarré, dyspepsi, flatulens, kräkningar
Sällsynta: Orolig mage, muntorrhet, förändrad smakupplevelse (dysgeusi)

Lever och gallvägar

Sällsynta: Avvikande leverfunktion/leversjukdom⁴

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Hyperhidros, pruritus, hudutslag
Sällsynta: Erytem, angioödem (även med dödlig utgång), läkemedelsutslag, toxiska hudutslag, eksem, urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Myalgi, ryggsmärtor (t.ex. sciatica), muskelkramp

Sällsynta: Artralgi, smärta i extremiteterna, smärta i senor (symtom som liknar seninflammation)

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt

Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället

Mindre vanliga: Bröstmärtor, asteni (svaghet)

Sällsynta: Influensaliknande sjukdom

Undersökningar

Mindre vanliga: Ökat kreatinin i blod

Sällsynta: Ökad urinsyra i blod; ökade leverenzym, ökat kreatinfosfokinas i blod, minskat hemoglobin

1,2,3,4: för ytterligare beskrivning, se underavsnitt, ”Beskrivning av vissa biverkningar”

Beskrivning av vissa biverkningar

¹Sepsis

I PRoFESS-studien observerades en förhöjd incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Dessa biverkningar kan vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd (se avsnitt 5.1).

²Hypotension

Denna biverkning har rapporterats som vanligt förekommande hos patienter med kontrollerat blodtryck som behandlades med telmisartan för reduktion av kardiovaskulär morbiditet som tillägg till standardbehandling.

³Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom i tidsmässigt samband med intag av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

⁴Avvikande leverfunktion/leversjukdom

Flest fall av avvikande leverfunktion/leversjukdom efter marknadsintroduktionen har inträffat hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet att uppleva dessa biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi, Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea, Biverkningsregistret, PB 55, 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsad information beträffande överdosering hos människa.

Symtom: De mest framträdande tecknen på överdosering med telmisartan var hypotoni och takykardi, även bradykardi, yrsel, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har rapporterats.

Behandling: Telmisartan elimineras ej vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad.

Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister, rena, ATC-kod: C09CA07

Verkningsmekanism

Telmisartan är, oralt given, en aktiv och specifik angiotensin II-receptor-(Typ AT₁)-antagonist. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från bindningsställena på AT₁-receptorn, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen effekt som partiell agonist vid AT₁-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT₁-receptorn. Bindningen har lång duration. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT₂ och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteronnivåer. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade negativa effekter.

Hos människa hämmar 80 mg telmisartan nästan fullständigt den ökning av blodtrycket som utlöses av angiotensin II. Hämmningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av essentiell hypertoni

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första orala dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40-80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns ett samband mellan telmisartandosen och den tid det tar för det systoliska blodtrycket (SBT) att återgå till nivån före behandling. Ett sådant samband finns ej visat för det diastoliska blodtrycket (DBT).

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva effekt har ännu inte klarlagts. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är jämförbar med effekten av andra typer av antihypertensiva läkemedel (vilket visats i kliniska prövningar där telmisartan jämförts med amlodipin, atenolol, enalapril, hydroklortiazid och lisinopril).

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertension").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser i kliniska studier.

Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten av telmisartan, ramipril och kombinationen av telmisartan och ramipril på kardiovaskulära parametrar hos 25 620 patienter 55 år eller äldre med anamnes på kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer vaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes mellitus med tecken på organskada i målgorganet (t.ex. retinopati, vänsterkammarrhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), dvs. en population med risk för kardiovaskulära händelser.

Patienterna randomiserades till en av de tre behandlingsgrupperna: telmisartan 80 mg (n= 8 542), ramipril 10 mg (n= 8 576) eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n= 8 502) och följdes upp under i genomsnitt 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en likartad effekt som ramipril beträffande reduktion av primär kombinerad endpoint som bestod av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Incidensen av primär endpoint var likartad i telmisartan- (16,7 %) och ramiprilgruppen (16,5 %). Riskkvoten för telmisartan jämfört med ramipril var 1,01 (97,5 % konfidensintervall 0,93-1,10, p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Mortalitet av alla orsaker var 11,6 % resp. 11,8 % hos patienter som behandlades med telmisartan resp. ramipril.

Telmisartan visade en effekt likartad ramiprils beträffande fördefinierad sekundär kombinerad endpoint bestående av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,99 (97,5 % konfidensintervall 0,90-1,08, p (non-inferiority) = 0,0004]. Detta var primär endpoint i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), i vilken effekten av ramipril jämfört med placebo undersöktes.

I TRANSCEND-studien randomiserades patienter som inte tolererade ACE-hämmare, men med i övrigt samma inklusionskriterier som i ONTARGET till telmisartan 80 mg (n= 2 954) eller placebo (n= 2 972), båda som tillägg till standardbehandling.

Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4 år och 8 månader. Ingen statistisk skillnad i incidensen av primär kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt) noterades [15,7 % i telmisartangruppen och 17,0 % i placebogruppen med en riskkvot på 0,92 (95 % konfidensintervall 0,81-1,05, p = 0,22)]. Studien visade en fördel för telmisartan jämfört med placebo med avseende på förhållsdefinierad sekundär kombinerad endpoint med kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,87 (95 % konfidensintervall 0,76-1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på vinster beträffande kardiovaskulär mortalitet (riskkvot 1,03, 95 % konfidensintervall 0,85-1,24).

Hosta och angioödem förekom mer sällan hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotension rapporterades oftare med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan och ramipril ledde inte till ytterligare fördelar jämfört med ramipril eller telmisartan enbart. Kardiovaskulär mortalitet och mortalitet oavsett orsak förekom i högre antal med kombinationen. Dessutom noterades signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och synkope i kombinationsgruppen. Av den anledningen rekommenderas inte användning av en kombination av telmisartan och ramipril i denna population.

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) inkluderande patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (95 % konfidensintervall 1,00-2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14-3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till

användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. För mer detaljerad information, se ovan under rubriken "Kardiovaskulär prevention". VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebo-gruppen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för telmisartan hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Den blodtryckssänkande effekten av två doser telmisartan utvärderades i 76 hypertensiva kraftigt överviktiga patienter i åldern 6 till < 18 år (kroppsvikt ≥ 20 kg och ≤ 120 kg, medel 74,6 kg) efter intag av telmisartan 1 mg/kg (n = 29 behandlade) eller 2 mg/kg (n = 31 behandlade) under en behandlingsperiod på 4 veckor. Vid inklusion var förekomst av sekundär hypertoni inte undersökt. Hos några av de undersökta patienterna var de använda doserna högre än vad som rekommenderas för behandling av hypertoni i vuxenpopulationen, med en daglig dos jämförbar med 160 mg, vilket har testats hos vuxna. Efter justering för effekten av ålder var genomsnittlig sänkning av systoliskt blodtryck från baslinjen (primärvariabel) -14,5 (1,7) mmHg i gruppen som fick 2 mg telmisartan/kg, -9,7 (1,7) mmHg i gruppen som fick 1 mg telmisartan/kg och -6,0 (2,4) i placebogruppen. Förändringen från baslinjen för det justerade diastoliska blodtrycket var -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg respektive -3,5 (2,1) mmHg. Förändringen var dosberoende. Säkerhetsdata från den aktuella studien, med patienter i åldern 6 till < 18 år, föreföll generellt jämförbara med vad som observerats hos vuxna. Säkerheten vid långtidsbehandling med telmisartan hos barn och ungdomar utvärderades inte.

En ökning i eosinofiler, vilket inte har rapporterats för vuxna, rapporterades i den aktuella patientpopulationen. Dess kliniska signifikans och relevans är okänd.

Utifrån dessa kliniska data går det inte att dra några slutsatser avseende effekt och säkerhet för telmisartan hos hypertensiva pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av telmisartan sker snabbt även om den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan intas med föda varierar minskningen i ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan ($AUC_{0-\infty}$) för telmisartan från ca 6 % (40 mg) till ca 19 % (160 mg). Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda.

Linjäritet/Icke-linjäritet

Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Det finns inget linjärt samband mellan dos och plasmanivåer. C_{max} och i mindre utsträckning AUC ökar oproportionellt vid doser över 40 mg.

Distribution

Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner (>99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state (V_{dss}) är ungefär 500 l.

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering av modersubstansen med glukuronider. Konjugatet har inte uppvisat någon farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Telmisartan uppvisar biexponentiell nedbrytningskinetik med en terminal halveringstid för eliminationen på över 20 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) samt i mindre utsträckning, arean under plasmakoncentration-tid-kurvan (AUC) ökar oproportionellt med dos. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering när telmisartan intas i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationen var högre hos kvinnor än män, men detta påverkade inte effekten.

Efter oral (och intravenös) tillförelse elimineras telmisartan nästan enbart via faeces, i huvudsak som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är <1 % av dosen. Totalt plasmaclearance, Cl_{tot} , är högt (ca 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (ca 1 500 ml/min).

Speciella patientgrupper

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för två olika doser telmisartan utvärderades som sekundärt syfte hos hypertensiva patienter (n=57) i åldern 6 till <18 år efter intag av telmisartan 1 mg/kg eller 2 mg/kg under en fyraveckors behandlingsperiod. Farmakokinetiska variabler inkluderade bestämning av telmisartan-steadystate hos barn och ungdomar och undersökning av åldersrelaterade skillnader. Även om studien var för liten för en meningsfull utvärdering av farmakokinetiken hos barn under 12 års ålder, är resultaten generellt i överensstämmelse med resultaten hos vuxna och bekräftar telmisartans icke-linjäritet, framförallt för C_{max} .

Genus

Skillnader i plasmakoncentrationer har observerats; C_{max} och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor än hos män.

Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte mellan äldre och de som är under 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med milt till måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion har en dubblering av plasmakoncentrationen observerats. Dock har lägre plasmakoncentrationer observerats hos patienter med njurinsufficiens som behandlas med dialys. Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner hos njurinsufficianta patienter och kan inte elimineras genom dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen förändras inte hos patienter med njurinsufficiens.

Nedsatt leverfunktion

I farmakokinetiska studier av patienter med nedsatt leverfunktion sågs en ökning av absolut biotillgänglighet upp till nästan 100 %. Halveringstiden för eliminationsfasen är inte förändrad hos patienter med leverinsufficiens.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier gav doser som motsvarade exponering jämförbar med den i det kliniskt terapeutiska området en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat urea och kreatinin) samt ökat serumkalium hos normotensiva djur. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Hos såväl råttor som hund sågs skador (erosion, sår och inflammation) på magsäcksslemhinnan. Dessa oönskade effekter, som orsakas av den farmakologiska effekten och är kända från prekliniska studier med både ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, kunde förhindras genom tillägg av oralt given koksaltlösning.

Hos bägge species sågs ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi av den juxtaglomerulära apparaten. Dessa förändringar, som också är klasseffekter för ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, tycks inte ha klinisk signifikans.

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan sågs en effekt på avkommans postnatale utveckling såsom lägre kroppsvikt och längre tid innan ögonen öppnades.

Man fann inga bevis för mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet vid *in vitro*-studier och inga tecken på karcinogenicitet hos råttor och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid
Meglumin
Povidon K25
Laktosmonohydrat
Povidon
Krosopovidon
Laktos, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu-blistor med 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter.

Alu/Alu-endosblistor med 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg: 27903

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 24.01.2011

Datum för den senaste förnyelsen: 12.10.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06-08-2021