

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan ratiopharm 40 mg tabletit

Telmisartan ratiopharm 80 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg tai 80 mg telmisartaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

40 mg: Yhdessä tabletissa on 19,20 mg sorbitolia (E420)

80 mg: Yhdessä tabletissa on 38,40 mg sorbitolia (E420)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen tai melkein valkoinen, pitkänomainen tabletti, jossa on jakouurre toisella puolella.

Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito.

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 verenpainealennusta ei saavuteta, telmisartaanin annosta voidaan lisätä enintään 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti telmisartaania voidaan käyttää yhdessä tiatsidityyppisen diureetin kanssa, minkä on osoitettu lisäävän additiivisesti telmisartaanin antihypertensiivistä tehoa. Annoksen suurentamista harkittaessa on otettava huomioon, että suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 4-8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 5.1).

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

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

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

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joilla on 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.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Telmisartaani on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (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

Telmisartaanin 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

Telmisartan ratiopharm -tabletit otetaan kerran vuorokaudessa, suun kautta ja nesteen kera. Tabletit voi ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ruokaa.

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 ratiopharm -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Maksan vajaatoiminta

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 ratiopharm -valmistetta on annettava 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 molemmipuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

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

Hypovolemia

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut

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

Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä 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.

Insuliinia tai muuta diabeteslääkitystä käyttävät diabeetikot

Näillä potilailla voi telmisartaanin hoidon yhteydessä ilmetä hypoglykemiaa, joten asianmukaista veren sokeripitoisuuden seuranta on harkittava. Insuliinin tai muun diabeteslääkityksen annostuksen muuttamiseen voi olla tarvetta.

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

- Väliin tulevat 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 seuranta (ks. kohta 4.5).

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.

Apuaineet

Sorbitoli

40 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 19,2 mg sorbitolia per tabletti.

80 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 38,4 mg sorbitolia per tabletti.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Digoksiini

Kun telmisartaania annettiin yhdessä digoksiinin kanssa, digoksiinin keskimääräinen huippupitoisuus ja alhaisin annosten välinen pitoisuus plasmassa suurentuivat (49 % ja 20 %). Digoksiinin pitoisuutta plasmassa on seurattava, jotta digoksiinipitoisuus pysyisi terapeutisella alueella, kun potilaalle aloitetaan telmisartaanihoito, hänen telmisartaaniannostaan muutetaan tai hänen telmisartaanihoitonsa lopetetaan.

Kuten muutkin 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:t, mukaan lukien selektiiviset COX-2:n 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 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 on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava 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

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyliisalisyylihapo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 -estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa on käytettävä varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden pitäisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuais-toiminnan seuranta on harkittava yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

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

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 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 asianmukaisia tietoja telmisartaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 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 on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa aloitettava 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, pitäisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

Koska ei ole olemassa tietoa telmisartaanin käytöstä imetyksen aikana, telmisartaanin 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 ei havaittu vaikutuksia naaraiden tai urosten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Vakavina haittavaikutuksina on todettu anafylaktisia reaktioita ja angioedeemaa, joita voi ilmetä harvoin ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sekä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa.

Kontrolloiduissa tutkimuksissa verenpainepotilailla telmisartaanista raportoitujen haittavaikutuksien kokonaisesiintymistiheys (41,4 %) ei yleensä eronnut lumelääkkeestä (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

haittapahtumat ja haittapahtumat, 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.

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset 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 harvinaiset:

Virtsatietulehdukset, mukaan lukien kystiitti; ylempien hengitysteiden tulehdukset, mukaan lukien nielutulehdus ja sivuontelotulehdus
Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset¹

Harvinaiset:

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset:

Anemia

Harvinaiset:

Eosinofilia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset:

Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset:

Hyperkalemia

Harvinaiset:

Hypoglykemia (diabeetikoilla)

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:

Unettomuus, masennus

Harvinaiset:

Ahdistuneisuus

Hermosto

Melko harvinaiset:

Pyörtyminen

Harvinaiset:

Uneliaisuus

Silmät

Harvinaiset:

Näköhäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset:

Huimaus

Sydän

Melko harvinaiset:

Bradykardia

Harvinaiset:

Takykardia

Verisuonisto

Melko harvinaiset:

Hypotensio², ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset:

Hengenahdistus, yskä

Hyvin harvinaiset:

Interstitiaalinen keuhkosairaus⁴

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinaiset:

Vatsakivut, ripuli, dyspepsia, ilmavaivat, oksentelu

Harvinaiset:

Suun kuivuminen, epämukava olo vatsassa, makuhäiriö

Maksa ja sappi

Harvinaiset:	Poikkeavuudet maksan toiminnassa/maksaan liittyvät häiriöt ³
Iho ja ihonalainen kudos Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Kutina, liukahikoilu, ihottumat Angioedeema (myös kuolemaan johtavat tapaukset), ekseema, punoitus, urtikaria, lääkeihottuma, toksiset ihoreaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Selkäkivut (esim. iskias), lihasten kouristelut, lihaskivut Nivelkivut, raajakivut, jännekivut (tendiniittiä muistuttavat oireet)
Munuaiset ja virtsatiet Melko harvinaiset:	Munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Rintakivut, astenia (heikko olo) Influenssan kaltaiset oireet
Tutkimukset Melko harvinaiset: Harvinaiset:	Kreatiniinipitoisuuden nousu veressä Hemoglobiinin lasku, veren virtsahappopitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu, veren kreatiinikinaasipitoisuuden nousu.

^{1, 2, 3} ja ⁴: Tarkemmat kuvaukset, ks. alaotsikko ”Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset”.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Sepsis

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

Hypotensio

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

Poikkeavuudet maksan toiminnassa/maksaan liittyvät häiriöt

Useimmat markkinoille tulon jälkeen raportoidut poikkeavuudet maksan toiminnassa/maksaan liittyvät häiriöt on raportoitu japanilaisilla potilailla. Japanilaisten potilaiden todennäköisyys tämäntäpäisille haittavaikutuksille on muiden potilaiden riskiä suurempi.

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Selkeää syy-seuraussuhdetta ei kuitenkaan ole osoitettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

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 on seurattava tarkasti ja hoidon pitää olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito riippuu yliannoksen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vakavuudesta. Oksennuttaminen ja/tai mahahuuhdeltu voivat tulla kyseeseen. Lääkehiilen antaminen voi olla hyödyllistä yliannoksen hoidossa. Seerumin elektrolyytti ja kreatiniini arvoja on seurattava 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 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. Lääkevalmisteiden diureettisen ja natriureettisen vaikutuksen osuutta verenpaineen alentumiseen ei ole selvitetty. Lääkevalmisteiden 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 **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=8 542), ramipriili 10 mg (n= 8 576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n= 8 502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93 – 1,10, p-arvo (noninferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa kuten sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90 – 1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0.0004)], jotka olivat ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (**T**he **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

TRANSCEND tutkimuksessa ACE-I-intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80

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

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

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

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. 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.

Pediatriiset potilaat

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

Telmisartaanin verenpainetta alentavia vaikutuksia arvioitiin kahdella telmisartaaniannoksella 76:lla hypertensiivisellä huomattavasti ylipainoisilla 6 - < 18-vuotiailla potilailla (paino \geq 20 kg ja \leq 120 kg,

keskipaino 74,6 kg) yli neljän viikon hoitajakson ajan. Telmisartaaniannos 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 hypertension hoitoon suositellut annokset, vuorokausiannoksen noustessa vastaamaan aikuisilla testattua 160 mg:n annosta. Ikäryhmällä vakioinnin jälkeen keskimääräiset systolisen verenpaineen muutokset lähtötasosta (ensisijainen tavoite) olivat -14,5 (1,7) mmHg 2 mg/kg telmisartaaniryhmässä, -9,7 (1,7) mmHg 1 mg/kg telmisartaaniryhmässä ja -6,0 (2,4) lumelääkeryhmässä. Vakioidut diastolisen verenpaineen muutokset lähtötasosta olivat vastaavasti -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg ja -3,5 (2,1) mmHg. Muutos oli annosriippuvainen. Tutkimuksen turvallisuustiedot 6 - < 18-vuotiailla potilailla olivat yleisesti samanlaisia kuin aikuisilla on havaittu. Telmisartaanin pitkäaikaishoidon turvallisuutta lapsilla ja nuorilla ei arvioitu. Tässä potilasryhmässä raportoitua eosinofiilien lisääntymistä ei ole havaittu aikuisilla. Sen kliinistä tärkeyttä ja merkitystä ei tunneta. Näiden kliinisten tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöstä telmisartaanin tehosta ja turvallisuudesta hypertensiivisille pediatriisille 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 ($AUC_{0-\infty}$) 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.

Jakautuminen

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 kumulointumista. 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. 1 000 ml/min) verrattuna maksan verenvirtaukseen (n. 1 500 ml/min).

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Farmakokinetiikkaa arvioitiin kahdella telmisartaaniannoksella 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-vuotiaillalapsilla, 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 potilaat

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 munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Mahalaukun limakalvon vaurioita (erosioita, haavaumia ja tulehdusta) havaittiin myös rotilla ja koirilla. Nämä farmakologisten vaikutusten välittämät haittavaikutukset, jotka ovat tunnettuja sekä angiotensiinikonvertaasin estäjien että angiotensiini II -reseptorin 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.

Selkeää osoitusta teratogeenisistä vaikutuksista ei ole nähty, mutta toksisella annostasolla telmisartaanilla on kuitenkin havaittu vaikutuksia poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta painoa 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

Mannitoli,
Meglumiini,
Sorbitoli (E420),
Povidoni (K90),
Natriumhydroksidi,
Hypromelloosi,
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Purkit: Kesto aika avaamisen jälkeen 6 kk.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

40 mg:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablettia

80 mg:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 98 (2x49), 100 tablettia

HDPE purkki, jossa on kierrekorkki (PP)

100 tablettia, 500 tablettia (vain sairaalakäyttöön)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

40 mg: 27278

80 mg: 27279

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.7.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.6.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2020