

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ylpio 80 mg/2,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄ

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 2,5 mg indapamidia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6. 1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Kellertävä, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, joissa on jakouurre molemmilla puolilla, halkaisija 9 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ylpio on tarkoitettu korvaamaan aiempi essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla potilailla, joiden verenpaine on jo saatu hallintaan käyttämällä telmisartaania ja indapamidia yhtä aikaa yhdistelmävalmisteen sisältämällä annoksilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ylpio-valmisteen suositeltu annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Sitä tulee käyttää potilailla, joiden verenpaine on jo saatu hallintaan käyttämällä erikseen telmisartaania ja indapamidia sisältävien lääkevalmisteiden yhdistelmää. Annoksen tulee olla riittävä potilaan aiempaan hoitoon nähden.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Ylpio-tablettien käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai jotka saavat hemodialyysihoitoa (ks. kohta 4.3). Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt, mutta indapamidi on täysin tehokas vain, kun munuaisten toiminta on normaali tai vain vähän heikentynyt.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille, mutta plasman kreatiinipitoisuus on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Iäkkäitä potilaita voidaan hoitaa Ylpio-valmisteella, kun munuaisten toiminta on normaali tai vain vähän heikentynyt.

Pediatriset potilaat

Ylpio-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta nesteen kera ennen ateriala, aterian aikana tai aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, sulfonamideille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea maksan vajaatoiminta ja hepaattinen enkefalopatia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- Hypokalemia (ks. kohta 4.4)
- Sappiteitä tukkeuttavat sairaudet

Ylpio-valmisteen käyttö on vasta-aiheista toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Telmisartaanin 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. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Hoitoa, jossa käytetään angiotensiini II -reseptorin salpaajia, ei pidä aloittaa raskauden aikana. 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Intestinaalinen angioedeema

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin salpaajilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilailla esiintyi vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön lopettamisen jälkeen. Jos intestinaalinen angioedeema todetaan, telmisartaanin/indapamidin käyttö tulee lopettaa ja asianmukainen seuranta aloittaa, kunnes oireet ovat hävinneet kokonaan.

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 toiminta ja diureetit

Tiatsidit ja niiden kaltaiset diureetit ovat täysin tehokkaita vain, kun munuaisten toiminta on normaali tai vain vähän heikentynyt (plasman kreatiniinipitoisuus alle 25 mg/l, eli 220 mikromoolia/l aikuisilla). Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniinipitoisuus on suhteutettava ikään, painoon ja sukupuoleen. Diureettien aiheuttamaan veden ja natriumin menetykseen perustuva hypovolemia aiheuttaa glomerulussuodatuksen vähenemistä. Tämä voi johtaa veren ureapitoisuuden ja plasman kreatiniinipitoisuuden nousuun.

Tällä ohimenevällä toiminnallisella munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkitystä henkilöille, joilla munuaiset toimivat normaalisti, mutta se voi pahentaa olemassa olevaa munuaisten vajaatoimintaa.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

Kun telmisartaania käytetään potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuuksia on seurattava säännöllisin väliajoin. Telmisartaanin/indapamidin käytöstä potilailla, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta.

Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi telmisartaanin/indapamidin 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

Telmisartaanin/indapamidihoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaa pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Telmisartaania/indapamidia ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaanin eliminoituu pääosin sappinesteen mukana. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman odotetaan olevan heikentynyt.

Hepaattinen enkefalopatia

Kun maksan toiminta on heikentynyt, tiasidien kaltaiset diureetit voivat aiheuttaa hepaattista enkefalopatiaa. Telmisartaanin/indapamidin käyttö on lopetettava välittömästi, jos näin tapahtuu.

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. kohta 4.5). Jos kaksoisestoa 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 verisuonitonous ja munuaisten toiminta 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).

Vesi- ja elektrolyyttitasapaino

Hypovolemia

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio), erityisesti ensimmäisen telmisartaanin/indapamidinannoksen jälkeen, saattaa esiintyä potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat pitää korjata ennen telmisartaanin/indapamidihoidon aloittamista. Natrium- ja/tai nestevajaus on korjattava ennen telmisartaanin/indapamidihoidon aloittamista.

Plasman natriumpitoisuus

Plasman natriumpitoisuus on mitattava ennen hoidon aloittamista, ja pitoisuutta on seurattava säännöllisin väliajoin. Kaikki diureettinen hoito voi aiheuttaa hyponatremiaa, jolla on joskus erittäin vakavia seurauksia. Plasman natriumpitoisuuden lasku voi olla aluksi oireeton. Siksi säännöllinen

seuranta on välttämätöntä. Iäkkäiden potilaiden sekä kirroosipotilaiden arvoja on seurattava vielä tiheämmin.

Plasman kaliumpitoisuus

Hyperkalemia

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

Iäkkäillä, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä, diabeetikoilla, potilailla, joita hoidetaan samanaikaisesti muilla kaliumpitoisuutta kohottavilla lääkkeillä, ja/tai potilailla, joilla on muita tapahtumia, hyperkalemia voi johtaa kuolemaan.

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

Tärkeimmät huomioon otettavat hyperkalemiaan liittyvät riskitekijät 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-estäjät, angiotensiini II -reseptorin antagonistit, tulehduskipulääkkeet (NSAID:t, mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät), hepariini, immunosuppressorit (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- Väliin tulevat tapahtumat, erityisesti elimistön kuivuminen, akuutti sydämen epätasapainotila, metabolinen asidoosi, munuaisten toiminnan huononeminen, munuaisten yleistilan äkillinen huononeminen (esim. infektiot), solujen hajoaminen (esim. akuutti raajaiskemia, rhabdomyolyysi, laaja trauma).

Riskiryhmän potilaille suositellaan tiivistä seerumin kaliumpitoisuuden seurantaa.

Hypokalemia

Kaliumvaje ja siihen liittyvä hypokalemia on tiatsidien ja niiden kaltaisten diureettien merkittävä riski. Hypokalemian (< 3,4 mmol/l) kehittyminen on estettävä riskiryhmään kuuluvilla, erityisesti iäkkäillä, aliravituilla potilailla ja potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti monia muita lääkkeitä, kirroosipotilailla, joilla on turvotusta ja askites, sepelvaltimotautipotilailla ja sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, koska rytmihäiriöriski on olemassa. Tässä tilanteessa hypokalemia lisää digitalisvalmisteiden sydäntoksisuutta ja rytmihäiriöiden riskiä.

Riskiryhmään kuuluvat myös henkilöt, joilla on joko synnynnäinen tai iatrogeeninen pitkä QT-aika.

Hypokalemia ja bradykardia ovat siten altistava tekijä vakavien rytmihäiriöiden, erityisesti mahdollisesti kuolemaan johtavan *torsades de pointes* -rytmihäiriön, alkamiselle.

Plasman kaliumpitoisuuden tiheämpi seuranta on tarpeen kaikissa edellä mainituissa tilanteissa.

Plasman kaliumpitoisuus tulee mitata ensimmäisen kerran viikon sisällä hoidon aloittamisesta.

Hypokalemian havaitseminen vaatii sen korjaamista.

Plasman kalsiumpitoisuus

Tiatsidit ja niiden kaltaiset diureetit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan, ja ne saattavat aiheuttaa vähäistä ja ohimenevää plasman kalsiumpitoisuuden nousua. Selvä hyperkalsemia voi johtua aiemmin toteamattomasta hyperparatyreoosista. Tässä tilanteessa hoito on lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toiminnan tutkimista.

Veren glukoosipitoisuus

Verensokerin säännöllinen seuranta on tärkeää diabeetikoilla, erityisesti hypokalemian yhteydessä.

Plasman virtsahappopitoisuus

Taipumus kihtikohtauksiin voi lisääntyä hyperurikemiapotilailla.

Valoherkkyys

Tiatsidien ja niiden kaltaisten diureettien yhteydessä on raportoitu valoherkkyysreaktioita. Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyttä, on suositeltavaa lopettaa hoito. Jos telmisartaani/indapamidihoidon

aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidi tai sulfonamidi johdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, josta seuraa suonikalvon effuusio ja siihen liittyvä näkökenttäpuutos, ohimenevä myopia ja akuutti ahdaskulmaglaukooma. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu, ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkehoidon lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, on ehkä harkittava kiireellistä lääketieteellistä hoitoa tai leikkaushoitoa. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiselle.

Etniset eroavaisuudet

Angiotensiinikonvertaasin estäjien tavoin telmisartaanin ja muiden angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että matalien reniiniarvojen esiintyvyys mustaihoisilla verenpainetautia sairastavilla on korkeampi.

Muuta

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

Dopingtestit

Indapamidi voi aiheuttaa positiivisen tuloksen dopingtesteissä.

Ylpio sisältää natriumia

Tämä lääke 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 käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaani/indapamidihoidon aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

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

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

Yhdistelmät, joita ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin antagonistit, 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 merkittäväan 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 antagonistteja, mukaan lukien telmisartaani. Jos tämä yhdistelmähoito osoittautuu välttämättömäksi, seerumin litiumpitoisuuden seuranta suositellaan.

Seerumin litiumpitoisuuden nousua ja merkkejä yliannostuksesta, kuten suolattoman ruokavalion yhteydessä (vähentynyt litiumin erittyminen virtsaan), on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja indapamidia. Jos diureettien käyttö on kuitenkin välttämätöntä, plasman litiumpitoisuutta on seurattava tarkasti ja annosta on säädettävä.

Varovaisuutta edellyttävät lääkeyhdistelmät

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

(eli asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2-estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää angiotensiini II -reseptorin antagonisttien verenpainetta alentavaa vaikutusta. Angiotensiini II -reseptorin antagonistin yhtäaikainen annostelu syklo-oxygenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaisten toiminnan 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.

Tulehduskipulääkkeiden yhdistelmät (systemisesti annettuna), mukaan lukien selektiiviset COX-2-estäjät tai suuri annos salisyylihappoa (≥ 3 g/vrk) ja indapamidi, saattaa johtaa indapamidin verenpainetta alentavan vaikutuksen mahdolliseen vähenemiseen. Akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski (pienentynyt glomerulussuodatus) on olemassa kuivuneilla potilailla. Potilaan nesteytys ja munuaisten toiminnan seuranta on välttämätöntä hoidon alussa.

Siksi telmisartaanin/indapamidin yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaisten toiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramiprilaatin 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.

Torsades de pointes -rytmihäiriöitä aiheuttavat lääkkeet

- luokan IA rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- luokan III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- jotkin antipsykootit:
 - fenotiatsiinit (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini)
 - bentsamidit (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi)
 - butyrofenonit (droperidoli, haloperidoli)
- muut: bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini (i.v.), halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, moksifloksasiini, vinkamiini (i.v.).

Lisääntynyt riski kammioperäisiin rytmihäiriöihin, erityisesti *torsades de pointes* -rytmihäiriöihin (hypokalemia on riskitekijä).

Hypokalemian seuranta ja mahdollinen korjaus on tarpeen ennen tämän yhdistelmän käyttöönottoa telmisartaani/indapamidin kanssa. Kliininen seuranta, plasman elektrolyyttien ja EKG:n seuranta on välttämätöntä.

Suosittelaa käytettäväksi sellaisia lääkkeitä, jotka eivät aiheuta *torsades de pointes* -rytmihäiriöitä hypokalemian yhteydessä.

Angiotensiinikonvertaasin estäjät

Äkillisen hypotension ja/tai akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on olemassa, kun ACE-hoito aloitetaan potilaalla, jolla on natriumvaje (erityisesti potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma).

Hypertensiossa, kun aiempi diureettinen hoito on saattanut aiheuttaa natriumvajetta, on välttämätöntä

- joko lopettaa diureetin käyttö kolme päivää ennen ACE-estäjähoitoa aloittamista ja aloittaa hypokalemisen diureetin käyttö uudelleen tarvittaessa
- tai antaa ACE-estäjää aluksi pieniä annoksia ja lisätä annosta vähitellen.

Kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan yhteydessä on suositeltavaa aloittaa erittäin pienellä ACE-estäjäannoksella mahdollisesti samanaikaisesti annettavan hypokalemisen diureetin annoksen pienentämisen jälkeen.

Kaikissa tapauksissa munuaisten toimintaa (plasman kreatiniinipitoisuutta) on seurattava ACE-estäjähoitoa ensimmäisten viikkojen aikana.

Muut hypokalemiaa aiheuttavat yhdisteet: amfoterisiini B (i.v.), gluko- ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuna), tetrakosaktidi, stimuloivat laksatiivit

Lisääntynyt hypokalemian riski (additiivinen vaikutus).

Plasman kaliumpitoisuuden seuranta ja tarvittaessa korjaus. On erityisesti pidettävä mielessä samanaikaisen digitalisoidon yhteydessä. Suositellaan käyttämään muita kuin stimuloivia laksatiiveja.

Baklofeeni

Verenpainetta alentavan vaikutuksen on havaittu voimistuvan.

Suosittelaa potilaan nesteytystä ja munuaisten toiminnan seurantaa hoidon alussa.

Digitalisvalmisteet

On olemassa riski, että hypokalemia altistaa digitalisen toksisille vaikutuksille.

Plasman kaliumpitoisuuden ja EKG:n seurantaa suositellaan, ja hoitoa on tarvittaessa säädettävä.

Allopurinoli

Samanaikainen hoito indapamidilla voi lisätä allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireita.

Yhdistelmät, jotka tulee ottaa huomioon

Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä telmisartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE-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 ja 4.4).

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.

Kaliumia säästävät diureetit (amiloridi, spironolaktoni, triamtereeni)

Vaikka rationaaliset yhdistelmät ovat hyödyllisiä joillekin potilaille, hypokalemiaa (erityisesti potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai diabetes) tai hyperkalemiaa voi silti esiintyä. Plasman kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava, ja hoitoa on tarvittaessa tarkistettava.

Metformiini

Metformiinista johtuvan maitohappoasidoosin riski kasvaa, koska diureetteihin ja etenkin loop-diureetteihin liittyy munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan mahdollisuus. Älä käytä metformiinia, kun plasman kreatiniinipitoisuus ylittää 15 mg/l (135 µmol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 µmol/l) naisilla.

Jodipitoinen varjoaine

Diureettien aiheuttaman kuivumisen yhteydessä on olemassa lisääntynyt akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, erityisesti kun käytetään suuria määriä jodipitoisia varjoaineita.

Rehydraatio ennen jodipitoisen yhdisteen antamista on tarpeen.

Imipramiinin kaltaiset masennuslääkkeet, neuroleptit

Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja lisääntynyt ortostaattisen hypotension riski (additiivinen vaikutus).

Kalsium (suolat)

Hyperkalsemian riski, joka aiheutuu vähentyneestä kalsiumin eliminaatiosta virtsaan.

Siklosporiini, takrolimuusi

Plasman kreatiniiniarvojen suurentumisen riski on havaittu siklosporiinipitoisuuden säilyessä muuttumattomana myös silloin, kun potilaalla ei ole neste- tai natriumvajetta.

Kortikosteroidit, tetrakosaktiidi (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (kortikosteroidien aiheuttama veden/natriumin kertyminen).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ylpio-valmisteen käyttöä ei suositella ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, ja valmisteen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

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 telmisartaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä tehdyt tutkimukset ovat antaneet viitteitä lisääntymistoksisuudesta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE-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-estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa) (ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen 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).

Yleissääntönä on, että diureettien antamista on vältettävä raskaana oleville naisille, eikä niitä saa koskaan käyttää fysiologisen turvotuksen hoitoon raskauden aikana. Diureetit voivat aiheuttaa fetoplasentaalista iskeemias, johon liittyy sikiön kasvun heikkenemisen riski.

Indapamidin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tai ei lainkaan tietoja (alle 300 raskautta). Pitkittynyt tiatsidialtistus kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi pienentää äidin plasman määrää sekä heikentää kohdun ja istukan verenkiertoa, mikä voi aiheuttaa sikiön ja istukan hapenpuutetta ja kasvun hidastumista.

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia lisääntymistoksisuuteen liittyen (ks. kohta 5.3).

Varmuuden vuoksi indapamidin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ylpio-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana.

Jos käyttö on välttämätöntä eikä ole olemassa vaihtoehtoja lääkitystä, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin, imetys on lopetettava.

Koska ei ole saatavilla tietoa telmisartaanin käytöstä imetyksen aikana, telmisartaanin käyttöä ei suositella. Vaihtoehtoja lääkitystä, jolla on paremmin vahvistettu turvallisuusprofiili, suositellaan käytettäväksi imetyksen aikana, erityisesti jos kyseessä on vastasyntynyt tai ennenaikaisesti syntynyt lapsi.

Indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole riittävästi tietoa. Indapamidi on läheisesti sukua tiatsididiureeteille, joiden on osoitettu imetyksen aikana vähentävän tai jopa estävän maidon tuotantoa. Sulfonamidiryhmän lääkkeisiin voi kehittyä yliherkkyyttä, ja hypokalemiaa voi esiintyä.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea. Indapamidia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaani/indapamidivalmisteella ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa indapamidilla ei havaittu olevan vaikutusta uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole odotettavissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Indapamidi ei vaikuta valppauteen, mutta yksittäistapauksissa voi esiintyä erilaisia reaktioita verenpaineen laskun yhteydessä, erityisesti hoidon alussa tai kun lisätään toinen verenpainelääke. Tämän seurauksena ajokyky tai koneiden käyttökyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Telmisartaani

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

Lumekontrolloiduissa 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 haittavaikutukset ja haittavaikutukset, jotka johtivat hoidon keskeytykseen kolmessa kliinisessä pitkäaikaistutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 21 642 potilasta, joille annettiin telmisartaania jopa 6 vuoden ajan sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi.

Indapamidi

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat yliherkkyyssreaktiot, pääasiassa dermatologiset, henkilöillä, joilla on taipumus allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin ja makulopapulaarisiin ihottumiin.

Kliinisten tutkimusten aikana hypokalemiaa (plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l) havaittiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. 12 viikon hoidon jälkeen kaliumpitoisuuden keskimääräinen lasku oli 0,41 mmol/l.

Suurin osa sekä kliinisiin että laboratorioparametreihin liittyvistä haittavaikutuksista on annosriippuvaisia.

Haittavaikutusten yhteenveto

Haittavaikutukset on luokiteltu niiden esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, < 1/100), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

MedDRA- elinjärjestel mä	Yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, < 1/100)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)	Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
<u>Infektiot</u>		virtsatieinfektio mukaan lukien virtsarakkotulehdus, ylempien hengitysteiden tulehdus mukaan lukien nielutulehdus ja sivuontelotulehdus	sepsis mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis ¹		
<u>Veri ja imukudos</u>		anemia	eosinofilia, trombosytopenia	agranulosytoosi , aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia	
<u>Immuunijärjes telmä</u>			anafylaktinen reaktio, yliherkkyys		
<u>Aineenvaihdun ta ja ravitsemus</u>		hyperkalemia	hypoglykemia (diabeetikot)	hyperkalsemia	Kaliumvaje ja siihen liittyvä hypokalemia, erityisen vakava tietyissä riskiryhmissä (ks. kohta 4.4), hyponatremia

<u>Psyykkiset häiriöt</u>		unettomuus, depressio	ahdistuneisuus		
<u>Hermosto</u>		pyörtäminen	uneliaisuus väsymys, päänsärky, parestesia		
<u>Silmät</u>			näköhäiriöt		myopia, näön sumeneminen, suonikalvon effuusio
<u>Korva ja tasapainoelin</u>		huimaus			
<u>Sydän</u>		bradykardia	takykardia	rytmihäiriöt	Torsade de pointes (mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
<u>Verisuonisto</u>		hypotensio ² , ortostaattinen hypotensio			
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>		hengenahdistus, yskä		interstitiaali keuhkosairaus ³	
<u>Ruoansulatuselimistö</u>		vatsakipu, ripuli, ylivatsavaivat, ilmavaivat, oksentelu	suun kuivuminen, mahavaivat, makuhäiriöt, pahoinvointi, ummetus	haimatulehdus	
<u>Maksa ja sappi</u>			epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö ⁴		maksan vajaatoiminnan yhteydessä mahdollisesti alkava hepaattinen enkefalopatia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), hepatiitti
<u>Iho ja ihon alainen kudokset</u>	allergiset ja astmaattiset reaktiot, yliherkkyysoirekset (pääasiassa dermatologiset, henkilöillä, joilla on taipumus allergisiin ja astmaattisiin reaktioihin), makulopapulaariset ihottumat	kutina, hyperhidroosi, ihottuma, purppura	angioedeema (myös kuolemaan johtava), ekseema, eryteema, urtikaria, lääkeihottuma, toksinen ihottuma	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä	mahdollinen aiemmin esiintyneen akuutin disseminoituneen lupus erythematosuksen paheneminen, valoherkkyysoirekset (ks. kohta 4.4)

<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>		selkäkipu (esim. iskias), lihaskouristukset, lihaskipu	nivelkipu, raajakipu, jännekipu (jännetulehdistusta muistuttavat oireet)		
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>		munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta			
<u>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		rintakipu, astenia (heikkous)	influenssan kaltainen sairaus		
<u>Tutkimukset</u>		veren kreatiniinipitoisuuden nousu	hemoglobiiniarvon aleneminen, plasman virtsahappopitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen ja kreatiniinikinaasi-pitoisuuden nousu		EKG:n QT-aika pitkittynyt (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), verensokerin nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

¹ Sepsis

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

² Hypotensio

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

³ Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

⁴ Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö

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

Intestinaalinen angioedeema

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käytön jälkeen on raportoitu tapauksia, joissa on esiintynyt intestinaalista angioedeemaa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannostuksesta ihmisellä on vain vähän tietoa.

Oireet

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

Indapamidin ei ole havaittu olevan toksinen annoksella, joka on enintään 40 mg. Akuutin myrkytyksen oireet ilmenevät ennen kaikkea vesi- ja elektrolyyttihäiriöinä (hyponatremia, hypokalemia). Kliinisesti on mahdollista, että esiintyy pahoinvointia, oksentelua, hypotensiota, kouristuksia, huimausta, uneliaisuutta, sekavuutta, polyuriaa tai oliguriaa mahdollisesti anuriaan saakka (hypovolemian vuoksi).

Hoito

Telmisartaani ei ole poistettavissa elimistöstä hemodialyysillä. Potilaita tulee seurata tarkasti, ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Hoito riippuu yliannoksen ottamisesta kuluneesta ajasta ja oireiden vakavuudesta. Lääkehiilen antaminen voi olla hyödyllistä yliannostuksen hoidossa. Seerumin elektrolyytti- ja kreatiniiniarvoja tulee seurata usein ja korjata tarvittaessa. Jos hypotensiota esiintyy, on potilas asetettava selälleen makuulle ja suolojen ja nesteen anto on aloitettava nopeasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet, angiotensiini II -reseptorin salpaajat (ARB:t) ja diureetit, ATC-koodi: C09DA07

Ylpio-valmiste sisältää yhdistelmän kahta verenpainetta alentavaa vaikuttavaa ainetta: angiotensiini II -reseptorin salpaajaa telmisartaania ja tiatsidin kaltaista diureettia indapamidia.

Telmisartaani

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT1) antagonisti. 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-reseptoreihin 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 telmisartaanilla

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

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

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

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän telmisartaanilla hoidetuilla potilailla kuin niillä, joita hoidettiin angiotensiinikonvertaasin estäjillä.

Pediatriset potilaat

Telmisartaania/indapamidia sisältävän valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Indapamidi

Vaikutusmekanismi

Indapamidi on sulfonamidijohdos, jossa on indolirengas. Indapamidi on farmakologisesti sukua tiasididiureeteille ja se vaikuttaa estämällä natriumin takaisiniemeytymistä. Indapamidi lisää natriumin ja kloridien sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin erittymistä virtsaan, joka lisää virtsan määrää ja alentaa verenpainetta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Indapamidin verenpainetta alentava vaikutus ilmenee annoksilla, joissa diureettinen vaikutus on vähäistä. Verenpainetta alentavien vaikutusten pysyvyys on havaittu myös verenpainepotilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan.

Kuten muidenkin diureettien kohdalla, indapamidin verisuoniin kohdistuvaan vaikutusmekanismiin sisältyy

- verenkiertoelimistön sileän lihaskudoksen supistumiskyvyn heikkeneminen transmembraanisessa ioninvaihdossa (pääasiassa kalsiumin) tapahtuneiden muutosten vuoksi
- vasodilataatio, joka johtuu prostaglandiini PGE₂:n sekä verisuonia laajentavan ja verihituleiden aggregaatiota estävän prostasykliini PGI₂:n synteesin stimulaatiosta.

Indapamidi vähentää sydämen vasemman kammion hypertrofiaa.

Tiatsideilla ja niiden kaltaisilla diureeteilla terapeuttinen vaikutus ei enää kasva tietyn annoksen jälkeen, kun taas haittavaikutukset jatkavat lisääntymistään. Annosta ei saa lisätä, jos hoito on tehotonta.

On myös osoitettu, että lyhyellä, keskipitkällä ja pitkällä aikavälillä verenpainepotilailla indapamidi

- ei häiritse rasva-aineenvaihduntaa (triglyseridit, LDL-kolesteroli ja HDL-kolesteroli)

- ei häiritse hiilihydraattiaineenvaihduntaa edes diabeetikoilla, joilla on kohonnut verenpaine.

Telmisartaani/indapamidiyhdistelmä

Kliininen teho ja turvallisuus

Useat tutkimukset osoittivat telmisartaani/indapamidiyhdistelmän erittäin hyvän tehon ja turvallisuuden.

Nämä tutkimukset osoittivat, että 8–12 viikon yhdistelmähoito johti systolisen ja diastolisen verenpaineen suurempaan laskuun ja pienempään haittavaikutusten määrään kuin yhden vaikuttavan aineen sisältävät hoidot.

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.

Indapamidin hyötyosuus on korkea (93 %). Suun kautta otetun 2,5 mg:n indapamidiannoksen jälkeen seerumin huippupitoisuuksien (t_{max}) saavuttamiseksi tarvittava aika on 1–2 tuntia.

Jakaantuminen

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

Indapamidin sitoutuminen plasmaproteiineihin on yli 75 %.

Indapamidin toistuva antaminen suurentaa plasman vakaan tilan pitoisuuksia verrattuna kerta-annoksen antamiseen. Plasman vakaan tilan pitoisuus pysyy vakaana, eikä kertymistä tapahdu.

Biotransformaatio

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

Indapamidi metaboloituu laajalti maksassa.

Eliminaatio

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

Oraalisen (ja i.v.) annostelun jälkeen telmisartaani erittyy lähes yksinomaan ulosteeseen, pääasiallisesti muuttumattomana yhdisteenä. Kumulatiivinen erityys virtsaan on < 1 % annoksesta. Kokonaispuhdistuma (Cl_{tot}) plasmasta on suuri (noin 1 000 ml/min) verrattuna maksan verenvirtaukseen (noin 1 500 ml/min).

60–80 % niellystä indapamidista erittyy munuaisten kautta, pääosin metaboliitteina.

Munuaispuhdistuma on alle 10 % systeemisestä kokonaispuhdistumasta. Indapamidin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 14–24 tuntia (keskiarvo 18 tuntia).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta heikentävän telmisartaanin terapeutista tehoa. Annosten ja plasmapitoisuuksien välillä ei ole lineaarista suhdetta. Yli 40 mg:n telmisartaanannoksilla C_{max} -arvon ja vähäisemmässä määrin AUC:n suurentuminen ei ole suhteessa annokseen.

Erityisryhmät

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 hoitojakson 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 telmisartaanipitoisuuksissa havaittiin 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 vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Indapamidin farmakokineettiset parametrit eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa telmisartaaniannokset, 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 (eroosioita, haavaumia ja tulehdusta) havaittiin myös rotilla ja koirilla. Nämä farmakologisten vaikutusten välittämät haittavaikutukset, jotka ovat tunnettuja sekä angiotensiinikonvertaasin estäjien että angiotensiini II -reseptorin antagonistien prekliinisistä tutkimuksista, estettiin antamalla suolaliuosta oraalisesti. Molemmilla lajeilla havaittiin lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus ja munuaisten jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofiaa/hyperplasiaa. Näillä muutoksilla, jotka myös tunnetaan 15:n angiotensiinikonvertaasin estäjän ja muiden angiotensiini II -reseptorin estäjien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä. Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

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

Suuret indapamidiannokset, jotka on annettu suun kautta eri eläinlajeille (40–8 000 kertaa suurempia kuin terapeuttinen annos), ovat osoittaneet indapamidin diureettisten ominaisuuksien pahenemista. Akuuttia toksisuutta selvittävissä tutkimuksissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, tärkeimmät myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin, kuten hengityksen hidastuminen ja perifeerinen vasodilataatio.

Indapamidilla tehdyt mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimukset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

Indapamidin lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole osoitettu sikiötoksisuutta ja teratogeenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Natriumhydroksidi
Povidoni 25
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.
Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC- Al), kotelo.
Pakkauskoot: 30, 60, 90, 100, 120 tai 180 tablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ylpio on säilytettävä suljetussa läpipainopakkauksessa. Tabletit otetaan läpipainolevystä juuri ennen annostelua.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle
140 00 Praha 4
Tšekki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

43298

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.07.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ylpio 80 mg/2,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 2,5 mg indapamid.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Gulaktiga runda bikonvexa tabletter med en brytlinje på båda sidor, diameter 9 mm.
Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ylpio är indicerat som ersättningsterapi för behandling av essentiell hypertoni hos vuxna patienter som redan kontrolleras med telmisartan och indapamid som ges samtidigt vid samma dosnivå som i kombinationen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av Ylpio är en tablett en gång dagligen.

Det ska administreras till patienter vars blodtryck redan kontrolleras av en kombination av läkemedel som innehåller telmisartan och indapamid separat. Dosen ska vara adekvat till deras tidigare behandling.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min) eller hos hemodialyspatienter är Ylpio kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion, men indapamid är endast fullt effektivt när njurfunktionen är normal eller endast minimalt nedsatt.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ylpio är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Äldre population

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter, men kreatininnivån i plasma måste justeras i förhållande till ålder, vikt och kön. Äldre patienter kan behandlas med Ylpio när njurfunktionen är normal eller endast minimalt nedsatt.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av Ylpio hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Tabletterna är avsedda för oral administrering och ska tas före, under eller efter måltid och sväljas med lite vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot aktiva substanser, sulfonamider eller mot något hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1,
- allvarlig leverinsufficiens och hepatisk encefalopati (se avsnitt 4.2 och 4.4),
- allvarlig njursvikt (se avsnitt 4.2 och 4.4),
- hypokalemi (se avsnitt 4.4),
- gallvägsobstruktioner,

Ylpio är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Samtidig användning av telmisartan med aliskireninnehållande produkter är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil 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).

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med angiotensin II-antagonister (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade buksmärta, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-antagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med telmisartan/indapamid avbrytas och lämplig övervakning initieras tills symtomen har försvunnit helt.

Renovaskulär hypertension

Det finns en ökad risk för allvarlig hypotension och njurinsufficiens när patienter med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en enda fungerande njure behandlas med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Njurfunktion och diuretika

Tiazid och relaterade diuretika är endast fullt effektiva när njurfunktionen är normal eller endast minimalt nedsatt (plasmakreatinin under 25 mg/l, dvs 220 mikromol/l hos vuxna). Hos äldre patienter måste kreatininnivån i plasma justeras i förhållande till ålder, vikt och kön.

Hypovolemi, baserad på förlust av vatten och natrium, inducerad av behandlingen med diuretika, orsakar en minskning av glomerulär filtrering. Detta kan leda till en ökning av blodurea och kreatinin i plasma.

Denna övergående funktionella njurinsufficiens är utan betydelse hos personer med normal njurfunktion men kan förvärra redan existerande njurinsufficiens.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När telmisartan används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden uppföljning av nivåerna i kalium och kreatinin i serum. Det finns ingen erfarenhet av administrering av telmisartan/indapamid till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation.

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i allmänhet inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Därför rekommenderas inte användning av telmisartan/indapamid.

Aorta- eller mitralklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra kärldilatorer ska särskild försiktighet iakttas hos patienter med aorta- eller mitralklaffstenos eller obstruktiv hypertrof kardiomyopati.

Diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika

Hos dessa patienter kan hypoglykemi uppstå vid behandling med telmisartan/indapamid. Därför bör lämplig blodsockermätning övervägas hos dessa patienter; en dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas när så är indikerat.

Nedsatt leverfunktion

Telmisartan/indapamid ska inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktioner eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat leverclearance för telmisartan.

Leverkoma

När leverfunktionen är nedsatt kan tiazidrelaterade diuretika orsaka hepatisk leverkoma. Administrering av telmisartan/indapamid måste omedelbart avbrytas om detta inträffar.

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 genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5). 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-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kärklonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensinaldosteron-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, azotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

Vätske- och elektrolytbalans

Intravaskulär hypovolemi

Symtomgivande hypotoni, särskilt efter den första dosen av telmisartan/indapamid, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Sådana tillstånd bör åtgärdas före administrering av telmisartan/indapamid. Hyponatremi och hypovolemi ska korrigeras före behandling med telmisartan/indapamid.

Plasmanatrium

Plasmanatriumnivån måste mätas innan behandlingen påbörjas och därefter övervakas med jämna mellanrum. Alla diuretiska behandlingar kan orsaka hyponatremi, ibland med mycket allvarliga konsekvenser. Minskningen av plasmanatrium kan vara asymptomatisk initialt. Därför är regelbunden övervakning nödvändig och bör vara ännu mer frekvent hos äldre och cirrotiska patienter.

Plasmakalium

Hyperkalemi

Användning av läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi.

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

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-systemet övervägs ska nytta-riskförhållandet utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorer för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år)
- Samtidig användning av ett eller flera läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:er inklusive COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtidiga händelser, särskilt uttorkning, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njurfunktionen (t.ex. infektionssjukdom), cellulär lys (t.ex. akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

Noggrann övervakning av serumkalium hos riskpatienter rekommenderas.

Hypokalemi

Kaliumbrist med hypokalemi är den största risken med tiazid och relaterade diuretika. Risken för uppkomst av hypokalemi (<3,4 mmol/l) måste förebyggas, särskilt hos äldre, undernärda patienter och patienter som använder många andra läkemedel samtidigt, hos cirrotiska patienter med ödem och ascites, hos patienter med kranskärslsjukdom och hjärtsviktspatienter eftersom det finns risk för arytmier. I denna situation ökar hypokalemi hjärttoxiciteten hos digitalispreparat och risken för arytmier.

Individer med ett långt QT-intervall, oavsett om det är medfött eller iatrogen, är också i riskzonen.

Hypokalemi, liksom bradykardi, är då en predisponerande faktor för uppkomsten av allvarliga arytmier, i synnerhet potentiellt dödlig "*torsades de pointes*".

Mer frekvent övervakning av kalium i plasma krävs i alla situationer som anges ovan. Den första mätningen av kalium i plasma bör utföras under den första veckan efter behandlingsstart. Upptäckt av hypokalemi kräver korrigering.

Plasmakalcium

Tiazid och relaterade diuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka en liten och övergående ökning av kalcium i plasma. Uppenbar hyperkalcemi kan bero på tidigare upptäckt hyperparatyreoidism. I denna situation bör behandlingen avbrytas innan undersökning av paratyroidfunktionen.

Blodsocker

Regelbunden kontroll av blodsockernivån är viktig hos diabetespatienter, särskilt vid förekomst av hypokalemi.

Plasmaurinsyra

Benägenhet för giktattacker kan öka hos hyperurikemiska patienter.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivitetsreaktioner har rapporterats med tiazider och tiazidrelaterade diuretika. Om en fotosensitivitetsreaktion uppträder under behandling rekommenderas det att behandlingen avbryts. Om ett återinsättande av telmisartan/indapamid bedöms nödvändig rekommenderas det att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA.

Koroidal effusion, akut myopi och sekundär trångvinkelglaukom

Sulfonamid eller sulfonamidderivat läkemedel kan orsaka idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen inkluderar akut synnedsättning eller okulär smärta som vanligtvis uppkommer inom timmar till veckor efter insättandet av läkemedlet. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att avsluta läkemedelsbehandlingen så snart som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling ska övervägas om det intraokulära trycket kvarstår okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

Etniska skillnader

Telmisartan har liksom andra angiotensin II-receptorantagonister mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos den svarta populationen än hos icke-svarta, troligen på grund av högre prevalens av låga reninnivåer hos svarta hypertoniker.

Annat

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan kraftigt sjunkande blodtryck hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Dopingtester

Indapamid kan ge en positiv reaktion i dopingtester.

Ylpio innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga väsentligen "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Digoxin

När telmisartan administrerades tillsammans med digoxin observerades en medianökning av högsta (49 %) och lägsta (20 %) plasmakoncentration av digoxin. Vid initiering, justering och avbrytande av telmisartan/indapamid ska digoxinnivåerna övervakas för att bibehålla nivåerna inom det terapeutiska intervallet.

Liksom med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan telmisartan utlösa hyperkalemi (se avsnitt 4.4). Risken kan öka vid kombinationsbehandling med andra läkemedel som också kan utlösa hyperkalemi (saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:er inklusive 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.

Kombinationer som inte rekommenderas

Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement

Angiotensin II-receptorantagonister, såsom telmisartan, förstärker kaliumförlusten som induceras 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 på grund av dokumenterad hypokalemi ska användning ske med försiktighet och med frekvent övervakning av serumkalium.

Litium

Reversibla ökningar av serumlitiumkoncentrationer och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium med ACE-hämmare och med angiotensin II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om användning av kombinationen är nödvändig rekommenderas noggrann uppföljning av serumlitiumnivåer.

Ökat plasmalitium med tecken på överdosering, liksom med en saltfri kost (minskad utsöndring av litium i urinen) har rapporterats vid samtidig administrering av litium med indapamid. Om användning av diuretika är nödvändig krävs dock noggrann övervakning av plasmalitium och dosjustering.

Kombinationer som kräver försiktighet vid användning

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel NSAID:er

(dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID:er) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorantagonister. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. uttorkade 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.

Kombination av NSAID:er (systemisk väg) inklusive COX-2-selektiva hämmare eller hög dos salicylsyra (≥ 3 g/dag) och indapamid kan resultera i en möjlig minskning av den antihypertensiva effekten av indapamid. Det finns risk för akut njursvikt hos uttorkade patienter (minskad glomerulär filtrering). Hydrering av patienten och övervakning av njurfunktionen i början av behandlingen är nödvändig.

Därför bör kombinationen med telmisartan/indapamid administreras med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienter ska vara adekvat hydrerade och det bör övervägas att kontrollera njurfunktionen efter att behandlingen har påbörjats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC₀₋₂₄ och C_{max} för ramipril och ramiprilat. 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.

Läkemedel som inducerar torsades de pointes

- klass Ia-antiarytmika (kinidin, hydrokinidin, disopyramid),
- klass III-antiarytmika (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- vissa antipsykotika:
 - fenotiaziner (klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
 - bensamider (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
 - butyrofenoner (droperidol, haloperidol),
- andra: bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin (i.v.), halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vincamin (i.v.).

Ökad risk för ventrikulära arytmier, särskilt *torsades de pointes* (hypokalemi är en riskfaktor).

Övervakning av hypokalemi och eventuell korrigering krävs innan denna kombination med telmisartan/indapamid introduceras. Klinisk övervakning, kontroll av elektrolyter i plasma och EKG är nödvändiga.

Användning av substanser som inte har nackdelen att orsaka *torsades de pointes* i närvaro av hypokalemi rekommenderas.

Angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare)

Det finns risk för plötslig hypotoni och/eller akut njursvikt när behandling med en ACE påbörjas i närvaro av redan existerande natriumbrist (särskilt hos patienter med njurartärstenos).

Vid hypertoni, när tidigare diuretisk behandling kan ha orsakat natriumbrist, är det nödvändigt att:

- antingen stoppa diuretika 3 dagar innan behandling med ACE-hämmare påbörjas och återuppta ett hypokalemiskt diuretikum om det behövs,
- eller ge låga initiala doser av ACE-hämmaren och öka dosen gradvis.

Vid kongestiv hjärtsvikt rekommenderas det att börja med en mycket låg dos av ACE-hämmare, eventuellt efter en minskning av dosen av det samtidiga hypokalemiska diuretikumet.

I samtliga fall är det nödvändigt att övervaka njurfunktionen (kreatinin i plasma) under de första veckorna av behandlingen med en ACE-hämmare.

Andra föreningar som orsakar hypokalemi: amfotericin B (i.v.), gluko- och mineralo-kortikoider (systemisk väg), tetrakosaktid, stimulerande laxermedel

Ökad risk för hypokalemi (additiv effekt).

Övervakning av kalium i plasma och korrigering vid behov. Måste särskilt beaktas vid samtidig behandling med digitalis. Användning av icke-stimulerande laxermedel rekommenderas.

Baklofen

Ökad antihypertensiv effekt observerades.

Hydrering av patienten och övervakning av njurfunktionen i början av behandlingen rekommenderas.

Digitalispreparat

Det finns risk för hypokalemi som predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis.

Övervakning av kalium i plasma och EKG rekommenderas och behandlingen bör justeras vid behov.

Allopurinol

Samtidig behandling med indapamid kan öka överkänslighetsreaktioner av allopurinol.

Kombinationer som bör beaktas

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 och 4.4).

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiella den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotension förstärkas av alkohol, barbiturater, narkotiska och antidepressiva medel.

Kaliumsparande diuretika (amilorid, spironolakton, triamteren)

Medan rationella kombinationer är användbara hos vissa patienter, kan hypokalemi (särskilt hos patienter med njursvikt eller diabetes) eller hyperkalemi fortfarande förekomma. Kalium i plasma och EKG bör övervakas och behandlingen bör justeras vid behov.

Metformin

Det finns ökad risk för metformininducerad laktacidosis på grund av möjligheten till funktionellt njursvikt i samband med diuretika och mer specifikt med loopdiuretika. Använd inte metformin när plasmakreatinin överstiger 15 mg/l (135 µmol/l) hos män och 12 mg/l (110 µmol/l) hos kvinnor.

Jodkontrastmedel

Vid uttorkning orsakad av diuretika finns en ökad risk för akut njursvikt, särskilt när stora doser av jodkontrastmedel används.

Rehydrering krävs före administrering av den jodiserade föreningen.

Imipraminliknande antidepressiva medel, neuroleptika

Antihypertensiv effekt och ökad risk för ortostatisk hypotension (additiv effekt) kan induceras.

Kalcium (salter)

Det finns risk för hyperkalcemi till följd av minskad urinutsöndring av kalcium.

Cyklosporin, takrolimus

Risk för ökad kreatinin i plasma utan någon förändring i cirkulerande ciklosporinnivåer observerades, även i frånvaro av vatten-/natriumbrist.

Kortikosteroider, tetrakosaktid (systemisk väg)

Minskad antihypertensiv effekt (vatten-/natriumretention på grund av kortikosteroider).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av Ylpio rekommenderas inte under graviditetens första trimester och är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester.

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 gravida kvinnors användning av telmisartan. Djurförsök har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data beträffande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga: en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Kontrollerade epidemiologiska data saknas för angiotensin II-antagonister men likartade risker kan föreligga för denna läkemedelsgrupp. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig bör patienter som planerar graviditet byta till en alternativ antihypertensiv behandling som har en väldokumenterad säkerhetsprofil för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och om lämpligt bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med angiotensin II-antagonister under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3). Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Som en allmän regel bör administrering av diuretika undvikas hos gravida kvinnor och bör aldrig användas för att behandla fysiologiskt ödem under graviditet. Diuretika kan orsaka fetoplacental ischemi, med risk för nedsatt fostertillväxt.

Det finns få eller inga data (mindre än 300 graviditeter) om gravida kvinnors användning av indapamid. Förlängd exponering för tiazid under tredje trimestern av graviditet kan minska både plasmavolym hos mamman och det uteroplacentala blodflödet, vilket kan leda till fetoplacental ischemi och tillväxthämning.

Djurstudier indikerar inte några, direkta eller indirekta, reproduktionstoxikologiskt skadliga effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av indapamid under graviditet.

Amning

Behandling med Ylpio rekommenderas inte under amning.

Om behandlingen är nödvändig och det inte finns någon alternativ behandling med en bättre säkerhetsprofil ska amningen avbrytas.

Eftersom ingen information angående användning av telmisartan under amning finns, rekommenderas inte telmisartan. Istället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller för tidigt födda barn.

Det finns otillräcklig information om utsöndringen av indapamid/metaboliter i bröstmjolk. Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika, vilka under amning har förknippats med en minskning eller till och med hämning av mjölkutsöndringen. Överkänslighet mot sulfonamidderiverade läkemedel och hypokalemi kan uppstå.

Det kan inte uteslutas att en risk föreligger för barn som ammas. Indapamid ska inte tas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

I prekliniska studier observerades inga effekter av telmisartan och indapamid på manlig och kvinnlig fertilitet.

Reproduktionstoxicitetsstudier visade ingen effekt av indapamid på fertiliteten hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3). Inga effekter på människors fertilitet förväntas.

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, såsom telmisartan, kan orsaka yrsel och dåsighet.

Indapamid påverkar inte vakenheten, men olika reaktioner i samband med minskningen av blodtrycket kan förekomma i enskilda fall, särskilt i början av behandlingen eller när ett annat antihypertensivt medel läggs till. Som ett resultat kan förmågan att köra fordon eller använda maskiner försämrast.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Telmisartan

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

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterats med telmisartan var vanligtvis jämförbar med placebo (41,4 % mot 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 etnicitet. 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.

Indapamid

De vanligaste rapporterade biverkningarna är överkänslighetsreaktioner, främst dermatologiska, hos personer med en predisposition för allergiska och astmatiska reaktioner och makulopapulösa utslag.

Under kliniska prövningar sågs hypokalemi (kalium i plasma $< 3,4$ mmol/l) hos 25 % av patienterna och $< 3,2$ mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av kaliumnivån 0,41 mmol/l.

Majoriteten av biverkningar som rör både kliniska eller laboratorieparametrar är dosberoende.

Sammanfattning av biverkningar

Biverkningar har rankats under frekvensrubriker enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $1/1\,000$); mycket sällsynta ($1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem klass enligt MedDRA	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)	Ingen känd frekvens (kan inte uppskattas från tillgängliga data)
<u>Infektioner och infestationer</u>		urinvägsinfektioner inklusive cystit, övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit	sepsis inklusive dödlig utgång ¹		
<u>Blodet och lymfsystemet</u>		anemi	eosinofili, trombocytopeni	agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni	
<u>Immunsystem et</u>			anafylaktisk reaktion, hypersensitivitet		
<u>Metabolism och nutrition</u>		hyperkalemi	hypoglykemi (hos diabetiker)	hyperkalcemi	kaliumbrist med hypokalemi, särskilt allvarligt i vissa högriskpopulatio ner (se avsnitt 4.4), hyponatremi
<u>Psykiatriska tillstånd</u>		insomni, depression	ångest		
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>		synkope	somnolens, trötthet, huvudvärk, parestesi		
<u>Ögon</u>			synrubbing		myopi, dimsyn, koroidal effusion
<u>Öron och balansorgan</u>		vertigo			
<u>Hjärtat</u>		bradykardi	takykardi	arytmi	Torsade de pointes (potentiellt dödligt) (se avsnitt 4.4 och 4.5)
<u>Blodkär</u>		hypotoni ² , ortostatisk hypotoni			
<u>Andningsväga r, bröstorg och mediastinum</u>		dyspné, hosta		interstitiell lungsjukdom ³	
<u>Mag-</u>		buksmärta, diarré,	muntorrhet,	pankreatit	

<u>tarmkanalen</u>		dyspepsi, flatulens, kräkningar	magbesvär, dysgeusi, illamående, förstoppning		
<u>Lever och gallvägar</u>			onormal leverfunktion/leversjukdom ⁴		möjlighet till uppkomst av hepatisk encefalopati vid leverinsufficiens (se avsnitt 4.3 och 4.4), hepatit
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	allergiska och astmatiska reaktioner, överkänslighet sreaktioner (främst dermatologiska, hos personer med en predisposition för allergiska och astmatiska reaktioner), makulopapulösa utslag	pruritus, hyperhidros, utslag, purpura	angioödem (även med dödlig utgång), eksem, erytem, urtikaria, läkemedelsutslag, toxiskt hudutslag	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom	möjlig försämring av redan existerande akut disseminerad lupus erytematodes, ljuskänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.4)
<u>Muskuloskeletala systemet och bindväv</u>		ryggsmärta (t.ex. ischias), muskelspasmer, myalgi	artralgi, smärta i extremitet, senvärk (tendinitliknande symtom)		
<u>Njurar och urinvägar</u>		nedsatt njurfunktion inklusive akut njursvikt			
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället</u>		bröstsmärta, asteni (svaghet)	influenسالiknande sjukdom		
<u>Undersökningar och provtagningar</u>		förhöjd kreatininnivå i blodet	minskat hemoglobin, ökad urinsyra i plasma, ökat leverenzym, ökat kreatinfosfokinas i blod		förlängt elektrokardiogram QT (se avsnitt 4.4 och 4.5), ökat blodsocker

Beskrivning av utvalda biverkningar

¹ Sepsis

I ProFESS-studien observerades en förhöjd incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo. Händelsen kan vara ett slumpmässigt fynd eller relaterad till en mekanism som för närvarande inte är känd.

² Hypotoni

Denna biverkning har rapporterats som vanlig för patienter med blodtrycket under kontroll och som utöver standardbehandling behandlats med telmisartan för att reducera kardiovaskulär morbiditet.

³ *Interstitiell lungsjukdom*

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

⁴ *Avvikande leverfunktion/leversjukdom*

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

Intestinalt angioödem

Fall av intestinalt angioödem har rapporterats efter användning av angiotensin II-antagonister (se avsnitt 4.4).

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 av telmisartan hos människor.

Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Även bradykardi, yrsel, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har rapporterats. Indapamid har visat sig vara fritt från toxicitet vid doser upp till 40 mg. Tecken på akut förgiftning tar framför allt formen av vatten-/elektrolytstörningar (hyponatremi, hypokalemi). Kliniskt finns det en möjlighet till illamående, kräkningar, hypotoni, kramper, vertigo, dåsigheit, förvirring, polyuri eller oliguri möjligen ändå till anuri (på grund av hypovolemi).

Behandling

Telmisartan elimineras ej vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen av överdoseringen beror på tiden efter intag och symptomens allvarlighetsgrad. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin bör övervakas ofta och korrigeras vid behov. Om hypotoni uppträder ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som verkar på renin-angiotensinsystemet, angiotensin II-receptorblockerare (ARB) och diuretika, ATC-kod: C09DA07

Läkemedlet Ylpio innehåller en kombination av två antihypertensiva aktiva substanser: en angiotensin II-receptorantagonist telmisartan och ett tiazidliknande diuretikum indapamid.

Telmisartan

Verkningsmekanism

Telmisartan är en oralt 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 binder selektivt till AT1-receptorn. Bindningen har lång varaktighet. 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 av telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteronnivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin eller blockerar jonkanaler. 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 biverkningar.

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av essentiell hypertoni med telmisartan

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första 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 och inkluderar de sista 4 timmarna före nästa dos vilket har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter doser på 40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns en påvisbar trend mellan dossamband och den tid det tar för det systoliska blodtrycket (SBT) att återgå till nivån före behandling. Ett sådant samband har ej påvisats för det diastoliska blodtrycket (DBT).

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka pulsfrekvensen. 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 i kliniska studier vid direkta jämförelser av de två antihypertensiva behandlingarna.

Pediatrik population

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

Indapamid

Verkningsmekanism

Indapamid är ett sulfonamiddderivat med en indolring, farmakologiskt besläktat med tiaziddiuretika, som verkar genom att hämma natriumåterabsorption. Det ökar utsöndringen av natrium och klorider i urinen och, i mindre utsträckning, utsöndringen av kalium och magnesium, vilket ökar urinproduktionen och har en antihypertensiv effekt.

Farmakodynamisk effekt

Den antihypertensiva effekten av indapamid uppstår vid doser där den diuretiska effekten är av mild intensitet. Persistensen av antihypertensiva effekter har också observerats hos funktionellt anefriska hypertensiva patienter.

Liksom med andra diuretika involverar den vaskulära verkningsmekanismen för indapamid:

- en minskning av kontraktiliteten hos den vaskulära glatta muskulaturen på grund av en modifiering av transmembranjonbytet (i huvudsak kalcium);
- vasodilatation på grund av stimulering av syntesen av prostaglandin PGE2 och vasodilatatorn och trombocyttaggregationshämmande prostacyklin PGI2.

Indapamid minskar vänsterkammarhypertrofi.

Tiazid och relaterade diuretika har en terapeutisk plåteffekt utöver en viss dos, medan biverkningarna fortsätter att öka. Dosen ska inte ökas om behandlingen är ineffektiv.

Det har också visats, på kort, medellång och lång sikt hos hypertensiva patienter, att indapamid:

- inte stör lipidmetabolismen (triglycerider, LDL-kolesterol och HDL-kolesterol);
- inte stör kolhydratmetabolismen, inte ens hos diabetiker med hypertoni.

Kombinationen telmisartan och indapamid

Klinisk effekt och säkerhet

Flera studier visade mycket god effekt och säkerhet för kombinationen telmisartan/indapamid. Dessa studier visade att 8–12 veckors kombinationsbehandling resulterade i större minskning av systoliskt och diastoliskt blodtryck och mindre biverkningar än monokomponentbehandlingar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorbering av telmisartan sker snabbt även om den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan tas tillsammans med mat varierar minskningen av arean under plasmakoncentrations-tidskurvan ($AUC_{0-\infty}$) för telmisartan från cirka 6 % (40 mg dos) till cirka 19 % (160 mg dos). Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Biotillgängligheten för indapamid är hög (93 %). Efter oral administrering av 2,5 mg indapamid är tiden som krävs för att nå maximal serumkoncentration (t_{max}) 1–2 timmar.

Distribution

Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady-state (V_{dss}) är cirka 500 l. Bindningen av indapamid till plasmaproteiner är mer än 75 %. Jämfört med administrering av en engångsdos ökar upprepad administrering av indapamid plasmakoncentrationerna vid steady-state. Plasmakoncentrationen vid steady-state förblir stabil och ingen ackumulering sker.

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom glukuronidkonjugering av modersubstansen. Ingen farmakologisk aktivitet har påvisats för konjugatet. Indapamid metaboliseras i stor utsträckning i levern.

Eliminering

Telmisartan karaktäriseras av en farmakokinetik med bioexponentiell nedbrytning med en terminal elimineringshalveringstid på > 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 av telmisartan givet i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationen var högre hos kvinnor än män, men detta påverkade inte effekten. Efter oral (och intravenös) tillförsel utsöndras telmisartan nästan uteslutande med avföringen, huvudsakligen i oförändrad form. Den kumulativa utsöndringen i urin är < 1 % av dosen. Total plasmaclearance (Cl_{tot}) är hög (cirka 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (cirka 1 500 ml/min).

60–80 % av intaget indapamid utsöndras via njurarna, främst i form av metaboliter. Njurclearance är mindre än 10 % av total systemisk clearance. Halveringstiden för plasmaeliminering av indapamid är 14–24 timmar (medelvärde 18 timmar).

Linjäritet/icke-linjäritet

Den lilla minskningen av AUC förväntas inte orsaka någon minskning av den terapeutiska effekten av telmisartan. Det finns inget linjärt samband mellan dos och plasmanivå. $C_{\max}$ och i mindre utsträckning AUC ökar oproportionerligt vid doser av telmisartan över 40 mg.

Särskilda populationer

Pediatrik 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 fyra veckors behandlingstid. Farmakokinetiska variabler inkluderade bestämning av steady-state för telmisartan hos barn och ungdomar och undersökning av åldersrelaterade skillnader. Även om studien var för liten för en meningsfull bedömning av farmakokinetiken hos barn under 12 år är resultaten i allmänhet förenliga med fynden hos vuxna och bekräftar icke-linjäriteten hos telmisartan, särskilt för $C_{\max}$.

Kön

Skillnader i plasmakoncentrationen av telmisartan har observerats, där $C_{\max}$ och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor jämfört med hos män.

Äldre population

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

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med mild till måttlig och svår nedsättning av njurfunktionen observerades fördubblade plasmakoncentrationer av telmisartan. Dock har lägre plasmakoncentrationer observerats hos patienter med njurinsufficiens som behandlas med dialys. Telmisartan är högggradigt bundet till plasmaproteiner hos njurinsufficianta patienter och kan inte elimineras genom dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion. Farmakokinetiska parametrar för indapamid är oförändrade hos patienter med njursvikt.

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 av telmisartan 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 hundar sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Hos såväl råttor som hundar 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 15 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 observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Det finns inga tecken på mutagenicitet och relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier och inga tecken på carcinogenicitet hos råttor och mus.

Höga doser av indapamid administrerade oralt till olika djurarter (40 till 8 000 gånger högre än den terapeutiska dosen) har visat en exacerbation av de diuretiska egenskaperna hos indapamid. De viktigaste symptomen på förgiftning i akuta toxicitetsstudier med intravenöst eller intraperitonealt administrerat indapamid var relaterade till den farmakologiska effekten av indapamid, dvs bradypné och perifer vasodilatation.

Testning av indapamid på mutagenicitet och carcinogenicitet gav negativa resultat.

Reproduktionstoxicitetsstudier av indapamid har inte visat embryotoxicitet och teratogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)

Natriumhydroxid

Povidon 25

Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibilitet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen för att skydda från ljus.

Detta läkemedel behöver inte förvaras vid någon särskild temperatur.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Al/PVC – Al blister, kartong.

Förpackningsstorlek: 30, 60, 90, 100, 120 eller 180 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ylpio ska förvaras i den förseglade blisterförpackningen. Tabletterna bör endast tas ur blisterförpackningen strax före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle

140 00 Prag 4

Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43298

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.07.2025