

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan ratiopharm 40 mg tabletit

Telmisartan ratiopharm 80 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 40 mg tai 80 mg telmisartaania.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen osaan.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hypertensio

Aikuisten essentiaalisen hypertension hoito.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Essentiaalisen hypertension hoito

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

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

vähentämiseen, suositellaan verenpaineen tarkkaa seuranta. Tarvittaessa muu verenpainetta alentava lääkitys tulee tarkistaa.

Erityispotilasryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Telmisartaani on vasta-aiheinen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää 40 mg:aa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Telmisartaanin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

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

Telmisartan ratiopharm -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

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

Maksan vajaatoiminta

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

Renovaskulaarinen hypertensio

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

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

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

Hypovolemia

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut

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

Primaarinen aldosteronismi

Potilaille, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä antihypertensiivisillä lääkkeillä. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

Suoliston angioedeema

Suoliston angioedeemasta on saatu ilmoituksia potilaille, joita on hoidettu angiotensiini II -reseptorin antagonisteilla (ks. kohta 4.8). Näillä potilaille ilmeni vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Oireet hävisivät angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla diagnosoidaan suoliston angioedeema, telmisartaanin käyttö on lopetettava ja on aloitettava asianmukainen seuranta, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Aorta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

Insuliinia tai muuta diabeteslääkitystä käyttävät diabeetikot

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

Hyperkalemia

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa. Vanhuksilla, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä, diabeetikoilla, potilailla joilla on samanaikainen hoito muilla kaliumpitoisuutta kohottavilla lääkkeillä, ja/tai potilailla joilla on väliin tulevia tapahtumia, hyperkalemia voi johtaa kuolemaan.

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

Tärkeimmät huomioon otettavat riskitekijät hyperkalemialle ovat:

- Diabetes, munuaisten toimintahäiriö, ikä (> 70 vuotta).
- Yhdistelmä yhden tai useamman muun reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen kanssa ja/tai kaliumlisän kanssa. Lääkevalmisteet tai terapialuokat, jotka saattavat aiheuttaa hyperkalemiaa ovat kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet (NSAID:t, mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät), hepariini, immunosuppressori (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi.
- Väliin tulevat tapahtumat, erityisesti elimistön kuivuminen, akuutti sydämen epätasapainotila, metabolinen asidoosi, munuaistoiminnan huononeminen, munuaisten yleistilan äkillinen huononeminen (esim. infektiot), solujen hajoaminen (esim. akuutti raajaiskemia, rabdomyolyysi, laaja trauma).

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

Etniset eroavaisuudet

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

Muuta

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

Apuaineet

Sorbitoli

40 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 19,2 mg sorbitolia per tabletti.

80 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 38,4 mg sorbitolia per tabletti.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Digoksiini

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

Kuten muutkin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavat lääkevalmisteet, telmisartaani saattaa aiheuttaa hyperkalemiaa (ks. kohta 4.4). Riski saattaa suurentua käytettäessä telmisartaania yhdessä muiden hyperkalemiaa aiheuttavien lääkkeiden kanssa (kaliumia sisältävät

suolan korvikkeet, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet (NSAID:t, mukaan lukien selektiiviset COX-2:n estäjät), hepariini, immunosuppressori (siklosporiini tai takrolimuusi) ja trimetopriimi).

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

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

Litium

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

Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö

Tulehduskipulääkkeet

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

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin AUC_{0-24} - ja C_{max} -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit)

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

Otettava huomioon samanaikaisessa käytössä

Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä telmisartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan),

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

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

Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).
--

Ei ole olemassa asianmukaisia tietoja telmisartaanin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle on vaihdettava muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa aloitettava muu lääkitys.

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

Jos sikiö on raskauden toisen tai kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, pitäisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys

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

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu vaikutuksia naaraiden tai urosten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lajiteltu niiden esiintymistiheyden mukaisesti käyttäen seuraavaa tapaa: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Melko harvinaiset:

Virtsatietulehdukset, mukaan lukien kystiitti; ylempien hengitysteiden tulehdukset, mukaan lukien nielutulehdus ja sivuontelotulehdus

Harvinaiset:

Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtavat tapaukset¹

Veri ja imukudos

Melko harvinaiset:

Anemia

Harvinaiset:

Eosinofilia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset:

Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset:

Hyperkalemia

Harvinaiset:

Hypoglykemia (diabeetikoilla)

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset:

Unettomuus, masennus

Harvinaiset:

Ahdistuneisuus

Hermosto

Melko harvinaiset:

Pyörtyminen

Harvinaiset:

Uneliaisuus

Silmät

Harvinaiset:

Näköhäiriöt

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset:

Huimaus

Sydän

Melko harvinaiset:

Bradykardia

Harvinaiset:

Takykardia

Verisuonisto

Melko harvinaiset:

Hypotensio², ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinaiset:	Hengenahdistus, yskä
Hyvin harvinaiset:	Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁴
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinaiset:	Vatsakivut, ripuli, dyspepsia, ilmavaivat, oksentelu
Harvinaiset:	Suun kuivuminen, epämukava olo vatsassa, makuhäiriö
Maksa ja sappi	
Harvinaiset:	Poikkeavuudet maksan toiminnassa/maksaan liittyvät häiriöt ³
Iho ja ihonalainen kudosis	
Melko harvinaiset:	Kutina, liikahikoilu, ihottumat
Harvinaiset:	Angioedeema (myös kuolemaan johtavat tapaukset), ekseema, punoitus, urtikaria, lääkeihottuma, toksiset ihoreaktiot
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinaiset:	Selkäkivut (esim. iskias), lihasten kouristelut, lihaskivut
Harvinaiset:	Nivelkivut, raajakivut, jännekivut (tendiniittiä muistuttavat oireet)
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinaiset:	Munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinaiset:	Rintakivut, astenia (heikko olo)
Harvinaiset:	Influenssan kaltaiset oireet
Tutkimukset	
Melko harvinaiset:	Kreatiniinipitoisuuden nousu veressä
Harvinaiset:	Hemoglobiinin lasku, veren virtsahappopitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu, veren kreatiiniinipitoisuuden nousu.

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

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Sepsis

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

Hypotensio

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

Poikkeavuudet maksan toiminnassa/maksaan liittyvät häiriöt

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Suoliston angioedeemataapauksista on ilmoitettu angiotensiini II -reseptorin antagonistien käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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

Yliannostuksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa.

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna aktiivinen ja spesifinen angiotensiini II -reseptorin (tyyppi AT₁) salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suuren affiniteetin ansiosta angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁ -reseptorin alatyypissä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole lainkaan agonistivaikutusta AT₁ -reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT₁ -reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT₂- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuuksia. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

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

tuntiin asti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Essentiaalisen hypertension hoito

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana.

Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävän neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %. Systolisen verenpaineen alentajana telmisartaanin annos on suhteessa hoitovasteen pituuteen. Vastaavaa ei ole osoitettu diastolisesta verenpaineesta.

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

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

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

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

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

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8 542), ramipriili 10 mg (n= 8 576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n= 8 502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

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

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90 – 1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0.0004)], joka oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

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

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

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

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

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Pediatriiset potilaat

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

Telmisartaanin verenpainetta alentavia vaikutuksia arvioitiin kahdella telmisartaaniannoksella 76:lla hypertensiivisellä huomattavasti ylipainoisilla 6 - < 18-vuotiailla potilailla (paino \geq 20 kg ja \leq 120 kg, keskipaino 74,6 kg) yli neljän viikon hoitajakson ajan. Telmisartaaniannos oli 1 mg/kg (n = 29 potilasta) tai 2 mg/kg (n = 31 potilasta). Sekundaarista verenpainetauti ei poissuljettu tutkimuksen sisäänottovaiheessa. Joillain tutkittavilla potilailla käytetyt annokset olivat suurempia kuin aikuispotilaiden hypertension hoitoon suositellut annokset, vuorokausiannoksen noustessa vastaamaan aikuisilla testattua 160 mg:n annosta. Ikäryhmällä vakioinnin jälkeen keskimääräiset systolisen verenpaineen muutokset lähtötasosta (ensisijainen tavoite) olivat -14,5 (1,7) mmHg 2 mg/kg telmisartaaniryhmässä, -9,7 (1,7) mmHg 1 mg/kg telmisartaaniryhmässä ja -6,0 (2,4) lumelääkeryhmässä. Vakioidut diastolisen verenpaineen muutokset lähtötasosta olivat vastaavasti -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg ja -3,5 (2,1) mmHg. Muutos oli annosriippuvainen. Tutkimuksen turvallisuustiedot 6 - < 18-vuotiailla potilailla olivat yleisesti samanlaisia kuin aikuisilla on havaittu. Telmisartaanin pitkäaikaishoidon turvallisuutta lapsilla ja nuorilla ei arvioitu. Tässä potilasryhmässä raportoitua eosinofiilien lisääntymistä ei ole havaittu aikuisilla. Sen kliinistä tärkeyttä ja merkitystä ei tunneta. Näiden kliinisten tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöstä telmisartaanin tehosta ja turvallisuudesta hypertensiivisille pediatriksille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

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

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka aiheuttivat terapeuttisella annosalueella tapahtuvaan altistukseen verrattavan altistuksen, pienensivät punasolujen parametrejä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Lisäksi todettiin muutoksia munuaisten hemodynamiikassa (lisääntynyt veren ureatyyppi- 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 angiotensiinikonvertaasin estäjien ja muiden angiotensiini II -reseptorin estäjien luokkavaikutuksena, ei ilmeisesti ole kliinistä merkitystä.

Selkeää osoitusta teratogeenisista vaikutuksista ei ole nähty, mutta toksisella annostasolla telmisartaanilla on kuitenkin havaittu vaikutuksia poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta painoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli,

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Purkit: Kesto aika avaamisen jälkeen 6 kk.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

40 mg:

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

80 mg:

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

HDPE purkki, jossa on kierrekorkki (PP)

100 tablettia, 500 tablettia (vain sairaalakäyttöön)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

40 mg: 27278

80 mg: 27279

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.7.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.6.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telmisartan ratiopharm 40 mg tabletter

Telmisartan ratiopharm 80 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 40 mg eller 80 mg telmisartan.

Hjälpämnen med känd effekt:

40 mg: En tablett innehåller 19,20 mg sorbitol (E420)

80 mg: En tablett innehåller 38,40 mg sorbitol (E420)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vita eller nästan vita, avlånga tabletter med brytskåra på ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

För behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Prevention av kardiovaskulära händelser

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos vuxna med:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av essentiell hypertoni

Den vanliga effektiva dosen är 40 mg en gång dagligen. Vissa patienter kan ha nytta redan av en daglig dos på 20 mg. Hos patienter som inte uppnår blodtrycks målet kan telmisartandosen ökas till maximalt 80 mg en gång dagligen. Alternativt kan telmisartan användas i kombination med ett tiaziddiuretikum, vilket har visats ge additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med telmisartan. Vid överväganden beträffande dosökning är det viktigt att observera att maximal antihypertensiv effekt vanligen uppnås 4 till 8 veckor efter initiering av behandlingen (se avsnitt 5.1).

Prevention av kardiovaskulära händelser

Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång per dag. Det är inte känt om lägre doser än 80 mg telmisartan är effektiva beträffande reduktionen av kardiovaskulär morbiditet. När en behandling med telmisartan för att reducera den kardiovaskulära morbiditeten påbörjas, rekommenderas noggrann uppföljning av blodtrycket och justering av övrig blodtryckssänkande medicinering kan behövas.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Telmisartan är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Hos patienter med mildt till måttligt nedsatt leverfunktion får dosen ej överstiga 40 mg dagligen (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av telmisartan för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Telmisartan ratiopharm tablettorna ska tas en gång dagligen via munnen och tillsammans med vätska. Tablettorna kan tas såväl i samband med måltid som på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Sjukdom som orsakar gallvägsobstruktion
- Svår leverinsufficiens

En samtidig användning av Telmisartan ratiopharm och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med *diabetes mellitus* eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

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

Leverinsufficiens

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

Renovaskulär hypertoni

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

Njurinsufficiens och njurtransplantation

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

Hypovolemi

En kraftig blodtryckssänkning (symtomatisk hypotoni) kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi till följd av höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar; särskilt efter den första dosen av Telmisartan ratiopharm. Dessa tillstånd måste korrigeras innan en behandling med Telmisartan ratiopharm inleds. Hyponatremi och/eller hypovolemi ska korrigeras före behandling med Telmisartan ratiopharm.

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

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

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

ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnephropati.

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

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

Primär aldosteronism

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

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II -receptor-antagonister (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärta, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II -receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med telmisartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika

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

Hyperkalemi

Behandling med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi. Hos äldre, patienter med njurinsufficiens, diabetespatienter, hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som ökar kaliumnivån och/eller med samtida händelser, kan hyperkalemi vara fatalt.

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

De huvudsakliga riskfaktorerna för hyperkalemi som bör beaktas är:

- *diabetes mellitus*, njurinsufficiens, 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-antagonister, NSAID-läkemedel (inklusive COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- samtidiga händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njurfunktionen (t.ex. infektionssjukdom), cellulär lysis (t.ex. akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

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

Etniska skillnader

Telmisartan och övriga angiotensin-II-receptorantagonister har, i likhet med angiotensinkonvertashämmande medel, en mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos färgade än hos icke-färgade personer, troligen p.g.a. högre prevalens av låga reninnivåer hos färgade än hos övriga befolkningsgrupper.

Övrigt

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

Hjälpämnen

Sorbitol

40 mg

Detta läkemedel innehåller 19,2 mg sorbitol per tablett.

80 mg

Detta läkemedel innehåller 38,4 mg sorbitol per tablett.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Digoxin

Då telmisartan gavs tillsammans med digoxin, steg den maximala digoxinhalten med i medeltal 49 %, medan den lägsta halten mellan två doser steg med 20 %. Digoxinhalten i plasma ska följas upp för att försäkra att den hålls inom det terapeutiska intervallet då en behandling med telmisartan inleds, då telmisartandosen ändras eller telmisartanbehandlingen avslutas.

Liksom med andra läkemedel som inverkar på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan telmisartan utlösa hyperkalemi (se avsnitt 4.4). Risken kan öka vid kombination med andra läkemedel som också kan orsaka hyperkalemi (saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID-läkemedel 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. Vid kombination med t.ex. ACE-hämmare eller NSAID-preparat är risken lägre, under förutsättning att varningar och försiktighetsmått följs noga.

Samtidig behandling rekommenderas ej

Kaliumsparande diuretika eller kaliumtillskott

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

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentrationen i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig tillförsel av litium och ACE-hämmare. Sådana fall har också rapporterats vid kombination med angiotensin-II-receptorantagonister, inklusive telmisartan. Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litiumhalten i serum.

Kombinationer som kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel (NSAID)

NSAID (d.v.s. acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID-läkemedel) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptorantagonister. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig användning av angiotensin-II-receptorantagonister och läkemedel som hämmar cyklooxygenas leda till en ytterligare försämring av njurfunktionen, eventuellt med akut njursvikt som följd (vilken dock vanligen är reversibel). Av det skälet ska kombinationen användas med försiktighet, särskilt hos äldre. Patienterna ska vara adekvat hydrerade och man bör överväga att monitorera njurfunktionen då kombinationsbehandlingen initieras och med jämna mellanrum därefter.

I en studie med samtidig tillförsel av telmisartan och ramipril ökade AUC_{0-24} och C_{max} av ramipril och ramiprilat med upp till 2,5 gånger. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

En tidigare behandling med höga doser diuretika, såsom med furosemid (loop-diuretikum) och hydroklortiazid (tiaziddiuretikum), kan leda till hypovolemi och risk för hypotoni vid initiering av en behandling med telmisartan.

Att ta hänsyn till vid samtidig behandling

Andra antihypertensiva läkemedel

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

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

Baserat på farmakologiska egenskaper hos följande läkemedel förväntas de potentiellt förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotoni förstärkas av alkohol, barbiturater, sömnmedel och antidepressiva medel.

Kortikosteroider (systemisk tillförsel)

Minskad antihypertensiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Behandling med angiotensin II-antagonister rekommenderas 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).

Adekvata data gällande bruk av telmisartan hos gravida kvinnor saknas. Reproduktionstoxikologiska effekter har konstaterats i djurförsök (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data tyder på att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester skulle öka risken för fosterskador, men resultaten 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-antagonister anses nödvändig, bör patienter som planerar en graviditet erhålla alternativ blodtryckssänkande behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och en alternativ behandling vid behov påbörjas.

Det är känt att exponering för angiotensin II-antagonister under den andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbeningen) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-antagonister förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt angiotensin II-antagonister bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

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

Fertilitet

Prekliniska studier har inte visat effekter på fertiliteten hos varken hanar eller honor.

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, ibland kan orsaka yrsel och dåsighet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Anafylaktiska reaktioner och angioödem har konstaterats som allvarliga biverkningar i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Övriga allvarliga biverkningar har varit akut njursvikt.

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

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

Sammanfattning av biverkningarna i tabellform

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier:
 Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);
 sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga:	Urinvägsinfektioner inklusive cystit, infektioner i de övre luftvägarna inklusive faryngit och sinuit
Sällsynta:	Sepsis, inklusive fall med dödlig utgång ¹

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:	Anemi
Sällsynta:	Eosinofili, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta:	Anafylaktiska reaktioner, överkänslighetsreaktioner
------------	---

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetiker)

Psykiska störningar

Mindre vanliga:	Sömnlöshet, depression
Sällsynta:	Ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga:	Synkope
Sällsynta:	Dåsighet

Ögon

Sällsynta:	Synstörningar
------------	---------------

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	Svindel
-----------------	---------

Hjärtat

Mindre vanliga:	Bradykardi
Sällsynta:	Takykardi

Blodkärlen

Mindre vanliga:	Hypotoni ² , ortostatisk hypotension
-----------------	---

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga:	Andnöd, hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom ⁴

Magtarmkanalen

Mindre vanliga:	Buksmärtor, diarré, dyspepsi, flatulens, kräkningar
Sällsynta:	Muntorrhet, obekväm känsla i magen, smakrubbningar

Lever och gallvägar

Sällsynta:	Avvikelser i levern funktion/leverstörningar ³
------------	---

Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Klåda, hyperhidros, hudutslag
Sällsynta:	Angioödem (även fall med dödlig utgång), eksem, hudrodnad, urtikaria, läkemedelsutslag, toxiska hudreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	Ryggsmärter (t.ex. ischias), muskelkramper, myalgi
Sällsynta:	Artralgi, smärter i extremiteterna, sensmärter (symtom som påminner om tendinit)
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Njursvikt, inklusive akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Bröstmärter, asteni (svaghetskänsla)
Sällsynta:	Influensaliknande symtom
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Ökad kreatininhalt i blodet
Sällsynta:	Sänkt hemoglobinhalt, ökad halt av urinsyra i blodet, förhöjda leverenzymvärden, ökad kreatininkinashalt i blodet.

^{1, 2, 3, 4}: För mer detaljerad beskrivning, se avsnitt ”Beskrivning av vissa biverkningar”.

Beskrivning av vissa biverkningar

Sepsis

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

Hypotoni

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

Avvikelse i leverns funktion/leverstörningar

De flesta fall av avvikande leverfunktion/leverstörningar efter marknadsintroduktion har rapporterats hos japanska patienter. Japanska patienter har högre sannolikhet för dessa biverkningar.

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom med tidsmässigt samband till intag av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Något tydligt orsakssamband har dock inte fastställts.

Intestinalt angioödem har rapporterats efter användning av angiotensin II-receptorantagonister (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

4.9 Överdoser

Det finns begränsad information beträffande överdosering hos människa.

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

Behandling: Telmisartan elimineras ej vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödjande. Behandlingen beror på tiden efter intag av överdosen och på symptomens allvarlighetsgrad. Igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning kan komma i fråga. Medicinskt kol kan vara till nytta vid behandlingen av en överdosering. Serumelektrolyter och -kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorblockerare (rena), ATC-kod: C09CA07.

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av essentiell hypertoni

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

Ambulatoriska blodtrycksmätningar har visat att den antihypertensiva effekten hos telmisartan kvarstår i mer än 24 timmar efter dosering och att effekten bibehålls också under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta har bekräftats i placebokontrollerade studier där kvoten mellan maximi- och minimeffekt (through to peak ratio) efter intag av 40 mg eller 80 mg telmisartan utan undantag legat över 80 %. Det finns ett samband mellan telmisartan-dosen och den tid det tar för det systoliska blodtrycket (SBT) att återgå till nivån före behandling. Ett sådant samband finns ej visat för det diastoliska blodtrycket (DBT).

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. Betydelsen av läkemedlets diuretiska och natriuretiska effekt för dess hypotensiva

effekt har ännu inte klarlagts. Den antihypertensiva effekten av telmisartan är lika god som 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 en behandling med telmisartan återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingsstart under loppet av flera dagar, och behandlingens avslutande leder inte till någon hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertoni").

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

Kardiovaskulär prevention

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

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

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

Telmisartan visade en effekt likartad ramiprils beträffande fördefinierad sekundär kombinerad endpoint bestående av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,99 (97,5 % konfidensintervall 0,90–1,08; p (non-inferiority) = 0,0004]. Detta var primär endpoint i referensstudien HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), i vilken effekten av ramipril jämfört med placebo undersöktes.

I TRANSCEND-studien randomiserades patienter som inte tolererade ACE-hämmare, men med i övrigt samma inklusionskriterier som i ONTARGET till telmisartan 80 mg (n=2 954) eller placebo (n=2 972), båda som tillägg till standardbehandling. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4 år och 8 månader. Ingen statistisk skillnad i incidensen av primär kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. kongestiv hjärtsvikt) noterades [15,7 % i telmisartangruppen och 17,0 % i placebogruppen med en riskkvot på 0,92 (95 % konfidensintervall 0,81–1,05; p=0,22)]. Studien visade en fördel för telmisartan jämfört med placebo med avseende på förhåndsdefinierad sekundär kombinerad endpoint med kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,87 (95 % konfidensintervall 0,76–1,00; p=0,048)]. Det fanns inga tecken på vinster beträffande kardiovaskulär mortalitet (riskkvot 1,03; 95 % konfidensintervall 0,85–1,24).

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

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

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

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

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2 *diabetes mellitus* åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2 *diabetes mellitus* och diabetesnefropati.

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

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

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

Pediatrik population

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

Telmisartans blodtryckssänkande egenskaper har utvärderats med två olika telmisartandoser i mer än 4 veckors tid hos 76 avsevärt överviktiga barn och ungdomar i åldern 6 år - < 18 år (vikt: ≥ 20 kg och ≤ 120 kg; medelvikt: 74,6 kg) med hypertoni. Telmisartandoserna var 1 mg/kg (n = 29 patienter) och 2 mg/kg (n = 31 patienter). Sekundär blodtryckssjukdom uteslöts inte i rekryteringsfasen. De doser som användes var i vissa fall högre än de rekommenderade doserna för behandling av hypertoni hos vuxna, och dygnsdosen steg till att motsvara den dos på 160 mg som testats hos vuxna. Efter standardisering för åldersgrupp var förändringarna i systoliskt blodtryck från utgångsvärdet (primärt behandlingsmål) i medeltal -14,5 (1,7) mmHg i gruppen som fick 2 mg telmisartan/kg, -9,7 (1,7) mmHg i gruppen som fick 1 mg telmisartan/kg och -6,0 (2,4) i placebo-gruppen. De motsvarande standardiserade förändringarna för det diastoliska blodtrycket var -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg och -3,5 (2,1) mmHg. Förändringen var dosberoende. Säkerhetsdata från denna studie på patienter i åldern 6 - < 18 år var generellt sett likartad som den säkerhetsprofil som konstaterats för vuxna. Säkerhet vid långtidsbehandling med telmisartan har inte utvärderats hos barn och ungdomar. Den ökning av mängden eosinofiler som rapporterats för denna patientgrupp, har inte konstaterats hos vuxna. Den kliniska relevansen och betydelsen av denna biverkning är inte känd. På basen av dessa kliniska data kan inga slutsatser dras gällande telmisartans effekt och säkerhet hos pediatrika patienter med hypertoni.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av telmisartan sker snabbt även om den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50 %. När telmisartan intas med föda varierar minskningen i ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan ($AUC_{0-\infty}$) för telmisartan från

ca 6 % (dos på 40 mg) till ca 19 % (dos på 160 mg). Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Distribution

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

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering av moderssubstansen till glukuronid. Konjugatet har inte uppvisat någon farmakologisk aktivitet.

Eliminering

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

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

Särskilda patientgrupper

Pediatriska patienter

Läkemedlets farmakokinetik har utvärderats som sekundärt mål med två olika telmisartandoser (1 mg/kg eller 2 mg/kg under en behandlingsperiod på över 4 veckor) hos hypertoni-patienter i åldern 6 - < 18 år (n = 57). De farmakokinetiska målen innefattade en utvärdering av steady-state för telmisartan hos barn och ungdomar samt en utredning av åldersberoende skillnader. Även om studien var alldeles för begränsad för att ge en exakt utvärdering av farmakokinetiken hos barnpatienter under 12 år, var resultaten överlag likartade som resultaten hos vuxna, och de bekräftade icke-linjäriteten hos telmisartan – särskilt vad gäller C_{max} -värdet.

Kön

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

Äldre patienter

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

Njurinsufficiens

Hos patienter med mildt till måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion har en dubblering av plasmakoncentrationen observerats. Dock har lägre plasmakoncentrationer observerats hos patienter med njurinsufficiens som behandlas med dialys. Eftersom telmisartan är s.g.s. fullständigt bundet till plasmaproteiner, elimineras inte läkemedlet hos njurinsufficianta patienter som genomgår dialys. Halveringstiden för eliminationsfasen förändras inte hos patienter med njurinsufficiens.

Leverinsufficiens

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Hos bägge arterna sågs en ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi av de juxtaglomerulära cellerna. Dessa förändringar, som också är kända som klasseffekter för ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister, tycks inte ha någon klinisk signifikans.

Inga tydliga tecken på teratogena effekter har konstaterats, men vid toxiska dosnivåer har dock skadliga effekter av telmisartan konstaterats på den postnatala utvecklingen hos avkomman, såsom en lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

Inga bevis för mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet har förekommit vid *in vitro*-studier och inga tecken på karcinogenicitet har konstaterats hos råttor och mus.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mannitol,
meglumin,
sorbitol (E420),
povidon (K90),
natriumhydroxid,
hypromellos,
magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Tablettburk: Hållbarhet efter första öppnandet är 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al-blisters

Förpackningsstorlekar:

40 mg:

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

80 mg:

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

HDPE-tablettburk försedd med skruvlock (PP)
100 tabletter, 500 tabletter (endast för sjukhusbruk)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40 mg: 27278

80 mg: 27279

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.7.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 16.6.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.1.2025