

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan Orion 40 mg tabletit

Telmisartan Orion 80 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Telmisartan Orion 40 mg:n tabletit:

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

Telmisartan Orion 80 mg:n tabletit:

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Hypertensio

Essentiaalisen hypertension hoito aikuisilla.

##### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Essentiaalisen hypertension hoito

Tavallisesti tehokas annos on 40 mg kerran vuorokaudessa. Joillekin potilaille saattaa olla hyötyä jo 20 mg:n vuorokausiannoksesta. Tapauksissa, joissa verenpainehoidon tavoitetta ei saavuteta, telmisartaanin annosta voidaan lisätä enintään 80 mg:aan kerran vuorokaudessa. Vaihtoehtoisesti telmisartaania voidaan käyttää yhdessä tiatsidityypisen diureetin, kuten hydroklooritiatsidin, kanssa.

Hydroklooritiatsidin on osoitettu lisäävän additiivisesti telmisartaanin antihypertensiivistä tehoa. Annoksen suurentamista harkittaessa on otettava huomioon, että suurin verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan yleensä 4–8 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 5.1).

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

Suosittelun annos on 80 mg kerran vuorokaudessa. Pienempien kuin 80 mg telmisartaaniannosten tehokkuudesta sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämisessä ei ole tietoa. Kun telmisartaanihoito aloitetaan sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseen, suositellaan verenpainetta tarkkaa seuranta. Tarvittaessa muu verenpainetta alentava lääke tulee tarkistaa.

#### *Erityisryhmät*

#### Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

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

#### Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Telmisartan Orion -tablettien käyttö on vasta-aiheista vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3). Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää 40 mg:aa vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).

#### Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

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

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Antotapa

Telmisartaanitabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruuan kanssa tai ilman.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

Telmisartan Orion -tablettien käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

## Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden 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).

## Maksan vajaatoiminta

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

## Renovaskulaarinen hypertensio

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

## Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

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

## Hypovolemia

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

## Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1). Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

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

## Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on stimuloitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden kuten telmisartaanin käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonous ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniiniangiotensiini-

aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

### Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniiniangiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä antihypertensiivisillä lääkkeillä. Tämän vuoksi telmisartaanin käyttöä ei suositella.

### Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia

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

### Diabeetikot, joita hoidetaan insuliinilla tai diabeteslääkkeillä

Telmisartaanihoidon aikana näillä potilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaan pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen.

### Hyperkalemia

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

Vanhuksilla, munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä, diabeetikoilla, potilailla joilla on samanaikainen hoito muilla kaliumpitoisuutta kohottavilla lääkkeillä, ja/tai potilailla joilla on väliin tulevia tapahtumia, hyperkalemia voi johtaa kuolemaan.

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

Tärkeimmät huomioon otettavat riskitekijät hyperkalemialle ovat:

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

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

### Etniset eroavaisuudet

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

### Muuta

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

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia 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 telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

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

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

*Samanaikaista käyttöä ei suositella*

#### Kaliumia säästävät diureetit tai kaliumlisät

Angiotensiini II -reseptorin antagonistit kuten telmisartaani vähentävät diureetin aiheuttamaa kaliumhukkaa. Kaliumia säästävät diureetit, kuten spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi, kaliumlisä tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet voivat johtaa seerumin kaliumpitoisuuden merkittävään kohoamiseen. Jos samanaikainen käyttö on tarpeellista todetun hypokalemian vuoksi, niitä tulee käyttää varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata toistuvasti.

#### Litium

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

*Varovaisuutta vaativa samanaikainen käyttö*

#### Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

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

Eräissä tutkimuksissa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin AUC<sub>0-24</sub> ja C<sub>max</sub> arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

#### Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit)

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

*Ottava huomioon samanaikaisessa käytössä*

#### Muut verenpainelääkkeet

Muiden verenpainelääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä telmisartaanin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

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

#### Kortikosteroidit (systemisesti annettuna)

Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

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

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Telmisartan Orion -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

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

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

Jos sikiö on raskauden toisen 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, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Imetyks

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

### Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Alla luetellut haittavaikutukset on kerätty kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailla sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen saaduista raporteista. Luettelossa on huomioitu myös vakavat haittavaikutukset ja haittavaikutukset, jotka johtivat hoidon keskeytykseen kolmessa kliinisessä

pitkäaikaistutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 21 642 potilasta, joille annettiin telmisartaania jopa 6 vuoden ajan sydän- ja verisuonitautien aiheuttaman sairastuvuuden vähentämiseksi.

#### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen yhteenveto

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	
Melko harvinainen:	Virtsatieinfektio, virtsarakkotulehdus mukaan lukien, ylempien hengitysteiden tulehdus, nielutulehdus ja sivuontelotulehdus mukaan lukien
Harvinainen:	Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis <sup>1</sup>
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen:	Anemia
Harvinainen:	Eosinofilia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Melko harvinainen:	Hyperkalemia
Harvinainen:	Hypoglykemia (diabeetikot)
Psyykkiset häiriöt	
Melko harvinainen:	Unettomuus, masentuneisuus
Harvinainen:	Ahdistuneisuus
Hermosto	
Melko harvinainen:	Synkopee
Harvinainen:	Uneliaisuus
Silmät	
Harvinainen:	Näköhäiriö
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen:	Huimaus
Sydän	
Melko harvinainen:	Bradykardia
Harvinainen:	Takykardia
Verisuonisto	
Melko harvinainen:	Hypotensio <sup>2</sup> , ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Dyspnea, yskä



Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>4</sup>
Ruuansulatuselimistö	
Melko harvinainen:	Vatsakipu, ripuli, ruuansulatushäiriö, ilmavaivat, oksentelu
Harvinainen:	Kuiva suu, vatsavaivat, makuhäiriö
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö <sup>3</sup>
Iho ja ihonalainen kudus	
Melko harvinainen:	Kutina, liikahikoilu, ihottuma
Harvinainen:	Angioedeema (myös kuolemaan johtava), ekseema, punoitus, urtikaria, lääkeihottuma, toksinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Selkäkipu (esim. iskias), lihaskouristukset, lihaskipu
Harvinainen:	Nivelkipu, kipu raajassa, jännekipu (jännetulehdusta muistuttavat oireet)
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Rintakipu, astenia (heikkous)
Harvinainen:	Influenssan kaltainen sairaus
Tutkimukset	
Melko harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu
Harvinainen:	Hemoglobiiniarvojen aleneminen, veren virtsahappopitoisuuden, maksaentsyymiarvojen ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu

<sup>1,2,3,4</sup>: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Sepsis

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

#### Hypotensio

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

#### Epänormaali maksan toiminta / maksan toimintahäiriö

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

#### Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

#### 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa.

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet, Angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ATC koodi: C09CA07.

#### Vaikutusmekanismi

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

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Essentiaalisen hypertension hoito

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

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

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

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

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

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

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

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n=8542), ramipriili 10 mg (n=8576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n=8502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

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

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyissä toissijaisissa päätetapahtumissa kuten sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-

fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90–1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0.0004)], jotka olivat ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

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

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

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiniin 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 ramipriinin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

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

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta "Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy".

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin 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.

### Pediatriset potilaat

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

Telmisartaanin verenpainetta alentavia vaikutuksia arvioitiin kahdella telmisartaani-annoksella 76:lla hypertensiivisellä huomattavasti ylipainoisilla 6 – < 18-vuotiailla potilailla (paino  $\geq$  20 kg ja  $\leq$  120 kg, keskipaino 74,6 kg) yli neljän viikon hoitojakson ajan. Telmisartaani-annos 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 hypertensioon 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. Vakiodut diastolisen verenpaineen muutokset lähtötasosta olivat vastaavasti -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg ja -3,5 (2,1) mmHg. Muutos oli annosriippuvainen. Tutkimuksen turvallisuustiedot 6 – < 18-vuotiailla potilailla olivat yleisesti samanlaisia kuin aikuisilla on havaittu. Telmisartaanin pitkäaikaishoidon turvallisuutta lapsilla ja nuorilla ei arvioitu. Tässä potilasryhmässä raportoitua eosinofiilien lisääntymistä ei ole havaittu aikuisilla. Sen kliinistä tärkeyttä ja merkitystä ei tunneta. Näiden kliinisten tietojen perusteella ei voida tehdä johtopäätöstä telmisartaanin tehosta ja turvallisuudesta hypertensiivisille pediatrisille potilaille.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Telmisartaanin imeytyminen on nopeaa, vaikka imeytynyt määrä vaihtelee. Telmisartaanin keskimääräinen hyötyosuus on n. 50 %. Kun telmisartaani otetaan ruokailun yhteydessä, telmisartaanin plasmapitoisuuden aikakäyrän alla olevan pinta-alan (AUC<sub>0-∞</sub>) 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<sub>max</sub> -arvon ja vähäisemmässä määrin AUC:n suurentuminen ei ole suhteessa annokseen.

### Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Vakaan tilan ilmeinen jakaantumistilavuus (V<sub>dss</sub>) on keskimäärin n. 500 l.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Telmisartaani osoittaa kaksivaiheista hajoamiskinetiikkaa, jossa eliminaation terminaalinen puoliintumisaika on >20 tuntia. Plasman suurimman pitoisuuden (C<sub>max</sub>) 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. Kumulaatiivinen eritysvirtsaan on < 1 % annoksesta. Kokonaispuhdistuma (Cl<sub>tot</sub>) plasmasta on suuri (n. 1000 ml/min) verrattuna maksan verenvirtaukseen (n. 1500 ml/min).

### *Erityisryhmät*

#### Pediatriset potilaat

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

#### Sukupuoli

Plasman pitoisuuksissa on todettu eroja, esim. naisilla C<sub>max</sub>-arvo oli kolminkertainen ja AUC kaksinkertainen miehiin verrattuna.

#### Iäkkäät

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa annokset, jotka aiheuttivat terapeuttisella annosalueella tapahtuvaan altistukseen verrattavan altistuksen, pienensivät punasolujen parametrejä (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti). Lisäksi todettiin muutoksia munuaisten hemodynamiikassa (lisääntynyt veren ureatyypin- ja kreatiniinipitoisuus) sekä lisääntynyt seerumin kaliumpitoisuus normotensiivisillä eläimillä. Koirilla havaittiin 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.

Selvää näyttöä teratogeenisestä vaikutuksesta ei havaittu. Kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumhydroksidi  
Povidoni  
Meglumiini  
Mannitoli (E421)  
Magnesiumstearaatti  
Krospovidoni

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PVC-PVDC- $\text{Al/Al}$  läpipainopakkaukset. Pakkauskoot: 14, 28, 56, 84 ja 98 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1

02200 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

40 mg: 34712

80 mg: 34714

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.11.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.9.2020



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telmisartan Orion 40 mg tabletter  
Telmisartan Orion 80 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Telmisartan Orion 40 mg tabletter: En tablett innehåller 40 mg telmisartan.  
Telmisartan Orion 80 mg tabletter: En tablett innehåller 80 mg telmisartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Telmisartan Orion 40 mg tabletter:  
Vita, avlånga (storlek cirka 12,0 mm x 5,9 mm) tabletter, präglade med koden LC på ena sidan.

Telmisartan Orion 80 mg tabletter:  
Vita, avlånga (storlek cirka 16,0 mm x 8,0 mm) tabletter, präglade med koden LC på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Hypertoni

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

##### Kardiovaskulär prevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos vuxna med:

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Behandling av essentiell hypertoni

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

## Kardiovaskulär prevention

Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång per dygn. Det är inte känt om lägre doser än 80 mg telmisartan är effektiva beträffande reduktion av kardiovaskulär morbiditet. När behandling med telmisartan för att reducera den kardiovaskulära morbiditeten påbörjas, rekommenderas noggrann uppföljning av blodtrycket och justering av andra läkemedel som sänker blodtrycket 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 dosjustering krävs för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

### Patienter med nedsatt leverfunktion

Telmisartan Orion är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion ska dosen inte överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

### Äldre patienter

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Telmisartan Orion för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Aktuella tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2, men det går inte att ge någon doseringsrekommendation.

### Administreringssätt

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

Samtidig användning av Telmisartan Orion och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Graviditet

Behandling med angiotensin II-receptorantagonister ska inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med angiotensin II-receptorantagonister anses nödvändig, ska patienter som planerar

graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-receptorantagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, ska en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### Nedsatt leverfunktion

Telmisartan Orion 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 Orion ska användas med försiktighet till patienter med mild 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.

#### Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

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

#### Hypovolemi

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

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

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

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

#### Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter vars kärllonus 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 regel inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan rekommenderas därför inte.

#### Stenos i aorta-och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

#### Diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika

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

#### Hyperkalemi

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

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

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

De huvudsakliga riskfaktorer för hyperkalemi som ska beaktas är:

- diabetes mellitus, njurinsufficiens, ålder (> 70 år)
- samtidig användning av ett eller flera läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin-II-antagonister, NSAID-läkemedel (inkl. 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, rabdomyolys, långvarigt trauma).

Kaliumnivåerna i serum ska följas noga hos riskpatienter (se avsnitt 4.5).

#### Etniska skillnader

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

#### Övrigt

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

#### Hjälpämnen

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

När telmisartan gavs samtidigt med digoxin, observerades en ökning av maximal plasmakoncentration (i genomsnitt 49 %) samt för dalvärde (i genomsnitt 20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna monitoreras så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

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

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

*Samtidig behandling rekommenderas inte*

### Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement

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

### Litium

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

*Samtidig användning kräver försiktighet*

### Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

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

I en studie med samtidig tillförsel av telmisartan och ramipril ökade AUC<sub>0-24</sub> och C<sub>max</sub> av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

### Diuretika (tiazider eller loop-diuretika)

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

*Att ta hänsyn till vid samtidig behandling*

### Andra antihypertensiva läkemedel

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

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

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

### Kortikosteroider (systemisk tillförsel)

Minskad antihypertensiv effekt.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

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

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

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

Det är känt att behandling med angiotensin II-receptorantagonister under andra och tredje 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-receptorantagonister förekommit under graviditetens andra eller tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har

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

### Amning

Eftersom ingen information angående användning av telmisartan under amning finns, 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

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

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

I samband med blodtryckssänkande behandling, såsom Telmisartan Orion, kan det ibland förekomma yrsel eller sömnhet, vilket ska tas i beaktande vid bilkörning eller användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Biverkningar som listas nedan har rapporterats från kontrollerade kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension och från rapporter efter att läkemedlet godkännts 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.

### Lista över biverkningar i tabellform

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga:	Urinvägsinfektioner inklusive cystit, övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit
Sällsynta:	Sepsis, även med fatal utgång <sup>1</sup>
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga:	Anemi

Sällsynta:	Eosinofili, trombocytopeni
Immunsystemet	
Sällsynta:	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mindre vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetespatienter)
Psykiska störningar	
Mindre vanliga:	Sömnlöshet, depression
Sällsynta:	Ångest
Centrala och perifera nervsystemet	
Mindre vanliga:	Synkope
Sällsynta:	Somnolens
Ögon	
Sällsynta:	Synstörningar
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Yrsel
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Bradykardi
Sällsynta:	Takykardi
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Hypotension <sup>2</sup> , ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom <sup>4</sup>
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga:	Magsmärtor, diarré, dyspepsi, uppkördhet, kräkningar
Sällsynta:	Muntorrhet, orolig mage, dysgeusi
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Avvikande leverfunktion/leversjukdom <sup>3</sup>
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Klåda, hyperhidros, hudutslag
Sällsynta:	Angioödem (även med dödlig utgång), eksem, rodnad, urtikaria, läkemedelsutlöst utslag, toxiska hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	Ryggsmärtor (t.ex. sciatica), muskelkramp, myalgi
Sällsynta:	Artralgi, smärta i extremiteterna, smärta i senor (symtom som liknar seninflammation)



Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Nedsatt njurfunktion, inklusive akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Bröstsmärtor, asteni (svaghet)
Sällsynta:	Influensaliknande sjukdom
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Ökat kreatinin i blodet
Sällsynta:	Minskat hemoglobin, ökad urinsyra i blodet, ökade leverenzymmer, ökat kreatininkinas i blodet

<sup>1,2,3,4</sup>: för ytterligare beskrivning, se stycket "Beskrivning av vissa biverkningar"

### Beskrivning av vissa biverkningar

#### Sepsis

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

#### Hypotension

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

#### Avvikande leverfunktion/leversjukdom

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

#### Interstitiell lungsjukdom

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

#### 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. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns begränsad information beträffande överdosering hos människa.

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

Behandling: Telmisartan elimineras ej vid hemodialys. Patienten ska övervakas noga och behandlingen ska vara symptomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symptomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magsköljning. Aktivt kol

kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas ofta. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, Angiotensin II receptorblockerare (ARBs), ATC kod: C09CA07.

#### Verkningsmekanism

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

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

#### Behandling av essentiell hypertoni

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

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

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

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

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

#### Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten av telmisartan, ramipril och kombinationen av telmisartan och ramipril på kardiovaskulära parametrar hos 25 620 patienter 55 år eller äldre med anamnes på kranskärlssjukdom, stroke, TIA, perifer vaskulär sjukdom eller typ 2 diabetes mellitus med tecken på organskada i målorganet (t.ex. retinopati, vänsterkammarmhypertrofi, 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=8542), ramipril 10 mg (n=8576) eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n=8502) och följdes upp under i genomsnitt 4,5 år.

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

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

I TRANSCEND-studien randomiserades patienter som inte tolererade ACE-hämmare, men med i övrigt samma inklusionskriterier som i ONTARGET till telmisartan 80 mg (n=2954) eller placebo (n=2972), 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 förekommer mer sällan hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotension rapporterades oftare med telmisartan.

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

I studien ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS) inkluderande patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % 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. För mer detaljerad information, se ovan under rubriken ”Kardiovaskulär prevention”.

VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

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

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

#### Pediatrisk population

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

Den blodtryckssänkande effekten av två doser telmisartan utvärderades i hypertensiva kraftigt överviktiga patienter (n=76) i åldern 6 till < 18 år (kroppsvikt  $\geq 20$  kg och  $\leq 120$  kg, medel 74,6 kg) efter intag av telmisartan 1 mg/kg (n=29 behandlade) eller 2 mg/kg (n=31 behandlade) under en 4-veckors behandlingsperiod. Vid inklusion var förekomst av sekundär hypertoni inte undersökt. Hos några av de undersökta patienterna var de använda doserna högre än vad som rekommenderas för behandling av hypertoni i vuxenpopulationen, med en daglig dos jämförbar med 160 mg, vilket har testats hos vuxna. Efter justering för effekten av ålder var genomsnittlig sänkning av systoliskt blodtryck från baslinjen (primärvariabel) -14,5 (1,7) mm Hg i gruppen som fick 2 mg telmisartan/kg, -9,7 (1,7) mm Hg i gruppen som fick 1 mg telmisartan/kg och -6,0 (2,4) i placebogruppen. Förändringen från baslinjen för det justerade diastoliska blodtrycket var -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mmHg respektive -3,5 (2,1) mm Hg. Förändringen var dosberoende. Säkerhetsdata från den aktuella studien, med patienter i åldern 6 till < 18 år, föreföll generellt jämförbara med vad som observerats hos vuxna. Säkerheten vid långtidsbehandling med telmisartan hos barn och ungdomar utvärderades inte. En ökning i eosinofiler, vilket inte har rapporterats för vuxna, rapporterades i den aktuella patientpopulationen. Dess kliniska signifikans och relevans är okänd. Utifrån dessa kliniska data går det inte att dra några slutsatser avseende effekt och säkerhet för telmisartan hos hypertensiva pediatrika patienter.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state (V<sub>dss</sub>) är ungefär 500 l.

### Metabolism

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

### Eliminering

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

Efter oral (och intravenös) tillförsel elimineras telmisartan nästan enbart via faeces, i huvudsak som oförändrad substans. Den kumulativa utsöndringen i urin är < 1 % av dosen. Totalt plasmaclearance, Cl<sub>tot</sub>, är högt (ca 1000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (ca 1500 ml/min).

### *Särskilda patientgrupper*

#### 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 en fyraveckors behandlingsperiod. Farmakokinetiska variabler inkluderade bestämning av telmisartan-steadystate hos barn och ungdomar och undersökning av åldersrelaterade skillnader. Även om studien var för liten för en meningsfull utvärdering av farmakokinetiken hos barn under 12 års ålder, är resultaten generellt i överensstämmelse med resultaten hos vuxna och bekräftar telmisartans icke-linjäritet, framförallt för C<sub>max</sub>.

#### Kön

Skillnader i plasmakoncentrationer har observerats; C<sub>max</sub> och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger högre hos kvinnor än hos män.

#### Äldre

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

#### Nedsatt leverfunktion

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

Inga tydliga bevis på teratogen effekt har observerats, men vid toxiska dosnivåer av telmisartan observerades en effekt på den postnatale utvecklingen hos avkomman, såsom lägre kroppsvikt och fördröjning till att öppna ögonen.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumhydroxid  
Povidon  
Meglumin  
Mannitol (E421)  
Magnesiumstearat  
Krospovidon

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC-PVDC-Al/Al-blistarförpackningar. Förpackningsstorlekar: 14, 28, 56, 84 eller 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
02200 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40 mg: 34712  
80 mg: 34714

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 13.11.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.9.2020

