

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lesamor 80 mg/12,5 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää enintään 0,882 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Lesamor 80 mg/12,5 mg tabletit ovat valkoisia tai melkein valkoisia, 9,0 × 17,0 mm kokoisia kapselin muotoisia tabletteja, joissa on merkintä "TH 12.5" molemmilla puolilla.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä Lesamor (80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lesamor on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossäätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- Lesamor 80 mg/12,5 mg voidaan antaa kerran vuorokaudessa potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa telmisartaani 80 mg -valmisteella.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse säätää.

Munuaisten vajaatoiminta

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan. (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä telmisartaani/hydroklooritiatsidi 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa. Lesamor ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lesamor-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Lesamor -tabletit otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (koska hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

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

Heikentynyt maksan vajaatoiminta

Lesamor-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani eliminoituu pääasiassa sappeen. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan alentunut.

Lisäksi Lesamor-valmistetta pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyytitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. Lesamor-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

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

Lesamor-valmistetta ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini-

ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seuranta. Tiatsididiureetteihin liittyvää atotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Intravaskulaarinen hypovolemia

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, 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

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi Lesamor-valmisteen käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

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

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seuranta pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. Lesamor-valmisteen sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

- Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

- **Hyperkalemia**

Toisaalta Lesamor-valmisteen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT₁)-reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu telmisartaani/hydroklooritiatsidi -yhdistelmällä, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen Lesamor-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5).

- **Hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi**

Lesamor-valmisteen ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

- **Hyperkalsemia**

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

- **Hypomagnesemia**

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

Etniset eroavaisuudet

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetauti sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

Muuta

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

Yleistä

Yliherkkyyshäiriöt hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla. LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyyshäiriöitä (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyyshäiriö, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään myopiaan ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidin käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

Ei-melanoamatyyppinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypin ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypin ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypin ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytöistä (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultravioletisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypin ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyi tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Lesamor-valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Apuaineet

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

Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä (telmisartaani/hydroklooritiatsidi mukaan lukien). Lesamor-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyylipenisilliinatrium, salisyylihappo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumiin (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporiini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariinatrium)

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella edellä mainittujen lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa Lesamor-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitaalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä.

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- muutamat psykoosilääkkeet (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini, trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV)

Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaalisen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

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.

Muut verenpainetta alentavat aineet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden 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).

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohapposidoosiriskin.

Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (asetyyilisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 -estäjät ja epäselektiiviset tulehduskipulääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja 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 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_{0-24} - ja C_{max} -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)
Virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säättämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin ja sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyysoireiden ilmaantuvuutta.

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää, tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoitoa), seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuais eritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

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.

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 Lesamor-valmisteiden käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (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 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 on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, on seurattava huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä. Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

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

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Lesamor-valmisteiden käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos Lesamor-valmistetta käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lesamor-valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä Lesamor-valmistetta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaani/hydroklooritiatsidi -valmisteella oli samaa luokkaa kuin käytettäessä telmisartaania yksin. Satunnaistetuissa ja kontrolloiduissa tutkimuksissa oli mukana 1471 potilasta, jotka oli satunnaistettu saamaan telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiota (835) tai pelkästään telmisartaania (636). Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ($p \leq 0,05$) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä Lesamor-hoidon aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Harvinainen: keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: SLE:n (systeeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen¹

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: hypokalemia
Harvinainen: hyperurikemia, hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: ahdistuneisuus
Harvinainen: depressio

Hermosto

Yleinen: heitehuimaus
Melko harvinainen: synkopee, tuntoharha
Harvinainen: unettomuus, unihäiriö

Silmät

Harvinainen: näköhäiriö, näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: huimaus

Sydän

Melko harvinainen: takykardia, rytmihäiriöt

Verisuonisto

Melko harvinainen: hypotensio, ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: dyspnea
Harvinainen: hengitysvaikeus (keuhkotulehdus ja keuhkoedeema mukaan lukien)

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat
Harvinainen: vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastriitti

Maksa ja sappi

Harvinainen: epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö²

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen: angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liikkahikoilu, urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: selkäkipu, lihaskouristukset, lihaskipu
Harvinainen: nivelkipu, lihaskouristukset, kipu raajassa

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinainen: erektiohäiriö

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen:	rintakipu
Harvinainen:	influenssan kaltainen sairaus, kipu

Tutkimukset

Melko harvinainen:	veren virtsahappopitoisuuden nousu
Harvinainen:	veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon

2: lisäkuvaukset, katso alakohta ”*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*”

Lisätietoa yksittäisistä komponenteista

Ne haittavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia Lesamor-valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Telmisartaani

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

Infektiot

Melko harvinainen:	ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot, virtsarakkotulehdus mukaan lukien
Harvinainen:	sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis ³

Veri ja imukudos

Melko harvinainen:	anemia
Harvinainen:	eosinofilia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Harvinainen:	yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot
--------------	-------------------------------------

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen:	hyperkalemia
Harvinainen:	hypoglykemia (diabeetikot)

Hermosto

Harvinainen:	uneliaisuus
--------------	-------------

Sydän

Melko harvinainen:	bradykardia
--------------------	-------------

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen:	yskä
Hyvin harvinainen:	interstitiaalinen keuhkosairaus ³

Ruoansulatuselimistö

Harvinainen:	vatsavaivat
--------------	-------------

Iho ja ihonalainen kudος

Harvinainen: ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma

Luusto, lihakset ja sidekudos

Harvinainen: nivelrikko, jännekipu

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: voimattomuus

Tutkimukset

Harvinainen: hemoglobiinin lasku

3: lisäkuvaukset, katso alakohta ”*Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus*”

Hydroklooritiatsidi

Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyyttitasapainon häiriöön (ks. kohta 4.4).

Hydroklooritiatsidia pelkästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)

Tuntematon Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)

Infektiot

Tuntematon: sylkirauhastulehdus

Veri ja imukudos

Harvinainen: trombosytopenia (johon joskus liittyy purppura)
Tuntematon: aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosytoosi

Immuunijärjestelmä

Tuntematon: anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys

Umpieritys

Tuntematon: diabeteksen hoitotasapaino riittämätön

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen: hypomagnesemia
Harvinainen: hyperkalsemia
Hyvin harvinainen: hypokloreeminen alkaloosi
Tuntematon: anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyyttihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: rauhattomuus

Hermosto

Harvinainen: päänsärky
Tuntematon: epävarma olo (lightheadedness)

Silmät

Tuntematon: näkökentän keltaisuus, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio

Verisuonisto

Tuntematon: nekrotisoiva verisuonitulehdus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyvin harvinainen: akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi
Tuntematon: haimatulehdus, vatsavaiva

Maksa ja sappi

Tuntematon: hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaaattinen keltaisuus

Iho ja ihonalainen kudος

Tuntematon: lupus -tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysoireyhtymä, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: heikkous

Munuaiset ja virtsatiet

Tuntematon: interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: kuume

Tutkimukset

Tuntematon: triglyseridiarvojen nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

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

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).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiivinen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu. Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistaa samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä rytmihäiriöitä.

Hoito

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II – reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC-koodi: C09DA07

Lesamor on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. Lesamor-tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeuttisella annosalueella.

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin 1 (tyyppi AT₁) -antagonisti. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypistä, 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 aldosteronipitoisuutta. 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.

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

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismeja ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektroyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6–12 tuntia.

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 pitkäaikashoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaikossa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (trough to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketeheyteen. Telmisartaanin 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 keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension). Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, ja 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 suurentunut 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 (noninferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus 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 tai ei-fataali

aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90–1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0,0004)]. Tämä päätetapahtuma oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna.

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

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

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus 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. 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 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.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksisen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset telmisartaania ja hydroklooritiatsidia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\ 000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~ 25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~ 100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan ½-1½ tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmaan toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: Telmisartaani/Hydroklooritiatsidi-valmisteen oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1-3 tunnin kuluttua. Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiserytykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen. Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68 prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyli-glukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin ¹⁴C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 – isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu ihmisessä.

Eliminaatio

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan. Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1500 ml/min. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250-300 ml/min. Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10-15 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaani: Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20-160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa (C_{max} ja AUC).

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2-3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkitsevästi lisääntynyttä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen. Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaiseritys ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialyysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu. Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskinääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensiivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II –reseptorin salpaajien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista.

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

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisesta vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa. Laaja kokemus hydroklooritiatsidin käytöstä ihmisillä ei kuitenkaan ole osoittanut yhteyttä sen käytön ja kasvainten lisääntymisen välillä.

Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kaliumhydroksidi

Meglumiini

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Mikrokiteinen selluloosa

Mannitoli (E421)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Al/Al läpipainopakkaus:

2 vuotta

Al/PVDC Tristar läpipainopakkaus:

1 vuosi

6.4 Säilytys

Al/Al läpipainopakkaus:

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Al/PVDC Tristar läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Al/Al läpipainopakkaus ja Al/PVDC Tristar läpipainopakkaus.

Läpipainopakkaus: 14, 28, 56 ja 98 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

80 mg/ 12,5 mg: 31283

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7. helmikuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lesamor 80 mg/12,5 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan och 12,5 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller upp till 0,882 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Lesamor 80 mg/12,5 mg tabletter är vita eller nästan vita, 9,0 x 17,0 mm kapselformade tabletter präglade med "TH 12.5" på båda sidor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertoni.

Lesamor är en fast kombination (80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid) avsedd för vuxna vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av enbart telmisartan.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Lesamor är avsett för patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av enbart telmisartan. Individuell dositering av var och en av de två komponenterna rekommenderas före byte till den fasta kombinationen. Ett byte direkt från monoterapi till den fasta kombinationen kan övervägas i fall där det är lämpligt ur klinisk synpunkt.

- Lesamor 80 mg/12,5 mg kan ges en gång dagligen till patienter vars blodtryck inte kontrolleras adekvat av telmisartan 80 mg

Särskilda populationer

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga telmisartan/hydroklortiazid 40 mg/12,5 mg en gång dagligen. Lesamor är inte indicerat till patienter med svår nedsättning av leverfunktionen. Tiazider ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Lesamor för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra sulfonamidderivat (eftersom hydroklortiazid är ett sulfonamidderivat).
- Andra och tredje trimestern av en graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Gallstas och gallvägsobstruktion.
- Svår nedsättning av leverfunktionen.
- Svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Refraktär hypokalemi, hyperkalcemi.

Samtidig användning av Lesamor och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

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

Nedsatt leverfunktion

Lesamor får inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår leverinsufficiens (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan.

Dessutom bör Lesamor användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom, eftersom mindre avvikelser i vätske- och elektrolytbalansen kan påskynda uppkomsten av leverkoma. Det finns ingen klinisk erfarenhet av Lesamor hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Renovaskulär hypertoni

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

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Lesamor får inte användas till patienter med svår nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av behandling med telmisartan/hydroklortiazid hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Erfarenhet av behandling med telmisartan/hydroklortiazid hos patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen är begränsad, därför rekommenderas regelbundna kontroller av kaliumnivån, kreatininhalten och serumurat. Azotemi kan förekomma vid behandling med tiaziddiuretika till patienter med nedsatt njurfunktion.

Intravaskulär hypovolemi

En kraftig blodtryckssänkning (symtomgivande hypotoni) kan, särskilt efter den första dosen, förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. höga doser diuretika, en saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Lesamor inleds.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

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

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

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

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-systemet

Hos patienter vars käriltonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), kan en behandling med läkemedel som påverkar detta system orsaka 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 Lesamor rekommenderas därför inte.

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.

Metabola och endokrina effekter

Tiazidterapi kan försämra glukostoleransen, medan hypoglykemi kan inträffa hos diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika och telmisartan. Blodglukosövervakning bör därför övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas. Latent diabetes mellitus kan bli manifest under tiazidbehandling.

Ökade kolesterol- och triglyceridnivåer har noterats i samband med behandling med tiaziddiuretika, men inga eller obetydliga effekter har rapporterats vid dosen 12,5 mg, som Lesamor innehåller. Hyperurikemi kan förekomma eller gikt kan utlösas hos vissa patienter under tiazidbehandling.

Elektrolytrubbningar

Liksom för alla patienter som behandlas med diuretika, bör regelbundna kontroller av serumelektrolyter utföras med lämpliga intervall.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varningssignaler vid rubbningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, asteni, letargi, dåsighet, rastlöshet, muskelsmärta eller -kramper, muskelsvaghet, hypotoni, oliguri, takykardi och gastrointestinala symtom som illamående eller kräkningar (se avsnitt 4.8).

- **Hypokalemi**

Även om hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika, kan samtidig behandling med telmisartan minska den diuretikainducerade hypokalemin. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirrhos, kraftig diures, otillräcklig oral elektrolyttillförsel eller samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitt 4.5).

- **Hyperkalemi**

Däremot kan den antagonism som telmisartankomponenten i Lesamor utövar på angiotensin II (AT₁)-receptorerna leda till hyperkalemi. Även om kliniskt signifikant hyperkalemi inte har dokumenterats med telmisartan/hydroklortiazid, ingår njurinsufficiens och/eller hjärtsvikt och diabetes mellitus i riskfaktorerna för uppkomst av hyperkalemi. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med Lesamor (se avsnitt 4.5).

- **Hyponatremi och hypokloremisk alkalos**

Lesamor har inte konstaterats minska eller förebygga diuretikainducerad hyponatremi. En eventuell brist på klorid är vanligen lindrig och kräver normalt ingen behandling.

- **Hyperkalcemi**

Tiazider kan leda till minskad utsöndring av kalcium i urinen och medföra en övergående och lätt höjning av serumkalcium, trots att inga kända tillstånd som påverkar kalciummetabolismen är kända. Uttalad hyperkalcemi kan vara ett tecken på dold hyperparathyroidism. Tiazider ska utsättas innan undersökningar av parathyroideafunktionen genomförs.

- **Hypomagnesemi**

Tiazider har visats leda till ökad urinutsöndring av magnesium, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

Etniska skillnader

Liksom alla andra angiotensin II receptor-antagonister, ger telmisartan tydligen en mindre effektiv blodtryckssänkning hos svarta patienter än hos icke-svarta, troligen p.g.a. en högre prevalens av låg reninstatus hos den svarta hypertoni populationen.

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.

Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan förekomma hos patienter även utan anamnes på allergi eller bronkialastma, men dessa är mer troliga hos patienter med sådan bakgrund. Exacerbationer eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats vid användning av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid.

Fall av fotosensitivitet har rapporterats med tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en fotosensitivitetsreaktion inträffar under behandlingen, är det skäl att avbryta behandlingen. Om återinsättning av diuretika anses nödvändig, är rekommendationen att skydda exponerade ytor från sol eller artificiell UVA-strålning.

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt glaukom med slutna kammarvinkel

Hydroklortiazid, en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion, som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, en akut övergående myopi och akut glaukom med slutna kammarvinkel. Symtomen inkluderar akut tillslag av minskad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder normalt inom timmar till veckor efter insättning av läkemedlet. Obehandlat akut glaukom med slutna kammarvinkel kan leda till permanent synnedsettning. Primär behandling är utsättning av hydroklortiazid så snart som möjligt.

Omedelbara medicinska eller kirurgiska behandlingar kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Riskfaktorer för att utveckla akut glaukom med slutna kammarvinkel kan inkludera tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin.

Icke-melanom hudcancer

En ökad risk för icke-melanom hudcancer [basalcellscancer och skivepitelcancer] vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baserats på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för icke-melanom hudcancer.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och rådas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta

hudlesioner. Patienterna ska ges instruktioner för möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesioner ska genast undersökas och histologiska undersökningar av eventuella biopsier utföras utan dröjsmål. Användningen av hydroklortiazid kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Lesamor sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Hjälpämnen

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Litium

Reversibel ökning av serumkoncentrationen och ökad toxicitet av litium har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Sällsynta fall har även rapporterats med angiotensin II-antagonister (inklusive telmisartan/hydroklortiazid). Samtidig behandling med litium och Lesamor rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen visar sig vara nödvändig, rekommenderas noggrann uppföljning av litium i serum.

Läkemedel som kan medföra kaliumbrist och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, laxermedel, kortikosteroider, ACTH, amfotericin, carbenoxolon, bensylpenicillinnatrium, salicylsyra och dess derivat)

Om dessa substanser förskrivs samtidigt som hydroklortiazid/telmisartan-kombinationen, bör plasmanivåerna av kalium följas. Dessa läkemedel kan potentiella effekten av hydroklortiazid på serumkalium (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan leda till ökade kaliumnivåer eller orsaka hyperkalemi (t.ex. ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel, såsom heparinnatrium).

Om dessa läkemedel förskrivs samtidigt som hydroklortiazid/telmisartan-kombinationen, rekommenderas uppföljning av plasmanivåerna av kalium. Baserat på erfarenhet av användning av andra läkemedel som hämmar renin-angiotensinsystemet, kan en samtidig användning av dessa läkemedel leda till ökat serumkalium och detta rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av störningar i serumkalium

Regelbunden kontroll av serumkalium och EKG rekommenderas när Lesamor ges tillsammans med läkemedel som påverkas av förändringar i serumkalium (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) eller läkemedel som kan leda till Torsade de pointes (vilket också inkluderar vissa antiarytmika), eftersom hypokalemi är en predisponerande faktor för Torsade de pointes.

- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotiska läkemedel (t.ex. tioridazin, klorpromazin, levopromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloracin, terfenadin, vincamin IV).

Digitalisglykosider

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi kan främja uppkomsten av digitalisinducerade arytmier (se avsnitt 4.4).

Digoxin

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

Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den antihypertensiva effekten av 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).

Diabetesläkemedel (orala antidiabetika och insulin)

Dosjustering av diabetesläkemedlet kan behövas (se avsnitt 4.4).

Metformin

Metformin bör användas med försiktighet: det finns risk för att laktatacidos utlöses genom en eventuell funktionell njursufficiens knuten till hydroklortiazid.

Kolestyramin och kolestipol

Absorptionen av hydroklortiazid försämras i närvaro av anjonbytarresiner.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika och 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 inklusive akut njursvikt, som dock i allmänhet 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 kombinationsbehandlingen har initierats och med jämna mellanrum därefter.

I en studie gav kombinationen telmisartan och ramipril en 2,5-faldig ökning av AUC_{0-24} och C_{max} för ramipril och ramiprilat. Den kliniska relevansen av denna observation är okänd.

Blodtryckshöjande aminer (t.ex. noradrenalin)

Effekten av blodtryckshöjande aminer kan minska.

Icke-depolariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin)

Effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia kan potentiellas av hydroklortiazid.

Läkemedel för behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfipyrazon och allopurinol)

Dosjustering av den urinsyradrivande behandlingen kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan höja nivån av serumurat. Ökad dosering av probenecid och sulfipyrazon kan vara nödvändig. Samtidig tillförsel av tiazider kan leda till ökad incidens av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

Kalciumsalter

Tiaziddiuretika kan öka serumkalcium p.g.a. minskad utsöndring. Om kalciumtillskott eller kalciumsparande läkemedel (t.ex. vitamin D-behandling) måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Betablockerare och diazoxid

Den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid kan förstärkas av tiazider.

Antikolinergika (t.ex. atropin, biperiden) kan leda till ökad biotillgänglighet för tiaziddiuretika genom minskad gastrointestinal motilitet och ventrikeltömningshastighet.

Amantadin

Tiazider kan leda till ökad risk för biverkningar av amantadin.

Cytotoxiska läkemedel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan leda till minskad renal utsöndring av cytotoxiska läkemedel och potentiära den myelosuppressiva effekten.

Baserat på de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel väntas potentiära den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel (inklusive telmisartan): baklofen, amifostin.

Dessutom kan ortostatisk hypotoni förvärras av alkohol, barbiturater, sömnmedel och antidepressiva.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Angiotensin II-antagonister rekommenderas inte 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 Lesamor 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 tyder på en ökad risk, men resultaten är inte entydiga: en något ökad risk kan 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 graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med angiotensin II-antagonister avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

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

Det finns begränsad erfarenhet av användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurstudier är otillräckliga. Hydroklortiazid passerar placentabarriären. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under andra och tredje trimestern störa foster/placenta-perfusionen och orsaka fetala och neonatala biverkningar som ikterus, störningar i elektrolytbalansen eller trombocytopeni. Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertoni eller vid havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt. Hydroklortiazid bör inte användas vid essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, förutom i sällsynta situationer där ingen annan behandling kan användas.

Amning

Eftersom information saknas angående användning av Lesamor under amning, rekommenderas inte Lesamor. I stället ska alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil väljas för behandling under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Hydroklortiazid utsöndras i human bröstmjolk i små mängder. Höga doser av tiazider kan orsaka kraftig diures och kan därmed hämma mjölkproduktionen. Användning av Lesamor under amning rekommenderas inte. Om Lesamor används under amning, ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan eller hydroklortiazid på manlig eller kvinnlig fertilitet observerats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lesamor kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I enstaka fall kan behandlingen med Lesamor orsaka yrsel och dåsighet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är yrsel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$).

Den totala incidensen av rapporterade biverkningar med telmisartan/hydroklortiazid har visat sig vara likartad den som observerats med enbart telmisartan. I randomiserade kliniska studier deltog 1 471 patienter som randomiserades till behandling med telmisartan plus hydroklortiazid (835) eller enbart telmisartan (636). Biverkningarna uppvisade ingen relation till dosen eller korrelation till kön, ålder eller ras.

Biverkningar i tabellform

De biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och som förekom oftare ($p \leq 0,05$) med telmisartan plus hydroklortiazid än med placebo visas nedan grupperade enligt organsystem. Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men inte har setts i de kliniska studierna, kan förekomma under behandling med Lesamor.

Biverkningarna har klassificerats enligt frekvens på följande vis: 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 $< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensgrupp efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Bronkit, faryngit, sinuit.

Immunsystemet

Sällsynta: Exacerbation eller aktivering av SLE (systemisk lupus erythematosus)¹.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hypokalemi

Sällsynta: Hyperurikemi, hyponatremi.

Psyksiska störningar

Mindre vanliga: Ängest

Sällsynta: Depression.

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Yrsel

Mindre vanliga: Synkopé, parestesi

Sällsynta: Insomnia, sömnstörningar.

Ögon

Sällsynta: Synstörning, dimsyn

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo.

Hjärtat

Mindre vanliga: Takykardi, arytm.

Blodkärl

Mindre vanliga: Hypotoni, ortostatisk hypotoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné

Sällsynta: Andningssvårigheter (inklusive pneumoni och lungödem).

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Diarré, muntorrhet, flatulens

Sällsynta: Buksmärta, förstoppning, dyspepsi, kräkning, gastrit.

Lever och gallvägar

Sällsynta: Avvikande leverfunktion/leverfunktionsrubbing².

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Angioödem (även med dödlig utgång), erytem, pruritus, hudutslag, hyperhidros, urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: Ryggsmärta, muskelspasmer, myalgi

Sällsynta: Artralgi, muskeltkramp, smärta i armar och ben.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: Erektill dysfunktion.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Bröstsmärta

Sällsynta: Influensaliknande sjukdom, smärta.

Undersökningar

Mindre vanliga: Ökad halt urinsyra i blodet

Sällsynta: Ökad halt kreatinin och kreatinfosfokinas i blodet, ökad halt leverenzym i blodet.

¹: Baserat på erfarenhet efter att försäljningstillstånd beviljats

²: För ytterligare beskrivning se avsnitt *Beskrivning av vissa biverkningar*

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

De biverkningar som tidigare rapporterats med en av de enskilda komponenterna kan vara potentiella biverkningar för Lesamor även om dessa inte observerats i kliniska studier med detta preparat.

Telmisartan

Biverkningar förekom med likartad frekvens hos patienter behandlade med placebo och telmisartan.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan (41,4 %) var vanligen jämförbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerade studier. Följande biverkningar har rapporterats från alla kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertoni eller patienter 50 år eller äldre med hög risk för kardiovaskulära händelser.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga: Övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion inklusive cystit
Sällsynta: Sepsis, även med fatal utgång³.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: Anemi
Sällsynta: Eosinofili, trombocytopeni.

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hyperkalemi
Sällsynta: Hypoglykemi (hos diabetespatienter).

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: Somnolens.

Hjärtat

Mindre vanliga: Bradykardi.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hosta
Mycket sällsynta: Interstitiell lungsjukdom³.

Magtarmkanalen

Sällsynta: Magbesvär.

Hud och subkutan vävnad

Sällsynta: Eksem, läkemedelsutslag, toxisk huderuption.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Sällsynta: Artros, sensmärta.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Asteni.

Undersökningar

Sällsynta: Minskat hemoglobin.

³: För ytterligare beskrivning, se avsnitt *Beskrivning av vissa biverkningar*

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra den hypovolemi som kan leda till elektrolytstörningar (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som har rapporterats vid behandling med enbart hydroklortiazid inkluderar:

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor och polyper)

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer).

Infektioner och infestationer

Ingen känd frekvens: Sialadenit.

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Trombocytopeni (ibland med purpura).

Ingen känd frekvens: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgsdepression, leukopeni, neutropeni, agranulocytos.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet.

Endokrina systemet

Ingen känd frekvens: Diabetes mellitus utan fullgod kontroll.

Metabolism och nutrition

Vanliga: Hypomagnesemi.

Sällsynta: Hyperkalcemi.

Mycket sällsynta: Hypokloremisk alkalos.

Ingen känd frekvens: Anorexi, aptitförlust, elektrolytrubbningar, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi.

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: Rastlöshet.

Centrala och perifera nervsystemet

Sällsynta: Huvudvärk.

Ingen känd frekvens: Svajande känsla (lightheadedness).

Ögon

Ingen känd frekvens: Gulseende, akut myopi, akut glaukom med slutna kammarvinkel, choroidal effusion.

Blodkärl

Ingen känd frekvens: Nekrotiserande vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mycket sällsynta: Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Vanliga: Illamående.

Ingen känd frekvens: Pankreatit, magbesvär.

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: Hepatocellulär gulsot, kolestatisk gulsot.

Hud och subkutan vävnad

Ingen känd frekvens: Lupusliknande syndrom, fotosensitivitetsreaktioner, hudvaskulit, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Kraftlöshet.

Njurar och urinvägar

Ingen känd frekvens: Interstitiell nefrit, nedsatt njurfunktion, glykosuri.

Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället

Ingen känd frekvens: Pyrexia.

Undersökningar

Ingen känd frekvens: Ökning av triglycerider.

Beskrivning av vissa biverkningar

Avvikande leverfunktion/levertorrhet

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

Sepsis

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

Interstitiell lungsjukdom

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

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsade data beträffande överdosering av telmisartan hos människa. Graden av hur mycket hydroklortiazid som försvinner med hemodialys är inte känd.

Symtom

De mest framträdande tecknen på överdosering av telmisartan var hypotoni och takykardi. Bradykardi, yrsel, kräkningar, ökat serumkreatinin och akut njursvikt har också rapporterats. Överdoser med hydroklortiazid förknippas med elektrolytförlust (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi som ett resultat av kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan resultera i muskelpasmer och/eller accentuerad arytm associerad med samtidig behandling med digitalisglykosider och vissa antiarytmiska läkemedel.

Behandling

Telmisartan elimineras inte vid hemodialys. Patienten bör övervakas noga och behandlingen ska vara symtomatisk och understödande. Behandlingen beror på tiden efter intag och symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magpumpning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska följas regelbundet. Om hypotoni uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt och vätskeersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA07.

Lesamor är en kombination av en angiotensin II-antagonist, telmisartan, och ett tiaziddiuretikum, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa innehållsämnen har en additiv antihypertensiv effekt som reducerar blodtrycket i högre utsträckning än vardera komponenten ensamt. Lesamor en gång dagligen leder till effektiv och jämn sänkning av blodtrycket inom hela det terapeutiska dosintervallet.

Verkningsmekanism

Telmisartan är, oralt given, en effektiv och specifik angiotensin II-receptor-subtyp 1 (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 och långvarigt till AT₁-receptorn. Telmisartan uppvisar ingen betydande 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 en eventuell överstimulering av receptorer orsakad av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteronnivåer i plasma. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och har inte någon jonkanalblockerande förmåga. Telmisartan hämmar inte det angiotensinkonverterande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Man förväntar sig därför inte någon potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

En dos på 80 mg telmisartan till friska försökspersoner hämmar 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.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar reabsorptionen av elektrolyter i njurtubuli och ökar utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad plasmareninaktivitet, ökad aldosteronsekretion och därigenom till en ökad förlust av kalium och bikarbonat i urinen samt minskat serumkalium. Samtidig användning av telmisartan tenderar att motverka kaliumförlusten förknippad med dessa diuretika, troligen genom blockaden av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Med hydroklortiazid påbörjas diuresen inom 2 timmar, med maximal effekt efter ca 4 timmar. Effekten varar i 6–12 timmar.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av essentiell hypertoni

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 - 8 veckor efter behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling. Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad i mer än 24 timmar efter dosering och bibehålls även under de sista fyra timmarna före nästa dos. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar. Detta bekräftas även av att kvoten mellan lägsta och högsta effekt uppmätt vid maximal koncentration och strax före följande dos undantagslöst ligger över 80 % efter intag av 40 - 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka hjärtfrekvensen. 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 hypertoni"). 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 på det kardiovaskulära utfallet av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril hos 25 620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2 diabetes mellitus åtföljt av tecken på organskada (t.ex. retinopati, vänsterkammarrhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), vilket är en grupp som löper risk att drabbas av kardiovaskulära händelser.

Patienterna randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8 502), patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reducering av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av kongestiv hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan (16,7 %) och ramipril (16,5 %) grupperna. Hazard ratio för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93–1,10; p-värdet (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan- respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i de fördefinierade sekundära effektmåtten kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, och icke-fatal stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90–1,08), p-värde (noninferiority) = 0,0004], det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo.

I TRANSCEND randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, i övrigt med samma inklusionskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n=2 954) eller placebo (n=2 972), båda givna utöver standardbehandling. Medeltiden för uppföljning var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av kongestiv hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartan- och 17,0 % i placebo-gruppen med hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på en nytta av telmisartan jämfört med placebo i de fördefinierade sekundära sammansatta effektmåtten kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, och icke-fatal stroke [0,87 (95 % CI 0,76–1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (hazard ratio 1,03, 95 % CI 0,85–1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan med ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet och total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotoni och svimningar i kombinationsarmen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

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 (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 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 placebogrupperna och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogrupperna.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid leder till minskad kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller telmisartan och hydroklortiazid för alla grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcells cancer (BCC) och 8 629 fall av skivepitelcancer (SCC) matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Höga doser hydroklortiazid ($\geq 50\ 000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för BCC och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för SCC. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både BCC och SCC. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (SCC) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades mot 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för höga doser (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7 - 10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig tillförsel av hydroklortiazid och telmisartan förefaller inte påverka farmakokinetiken av någondera substansen hos friska försökspersoner.

Absorption

Telmisartan: Efter oral tillförsel uppnås maximal plasmakoncentration av telmisartan inom 0,5 - 1,5 timme efter dosering. Biotillgängligheten för telmisartan 40 mg resp. 160 mg var 42 % resp. 58 %. När telmisartan intas med föda minskar biotillgängligheten med en minskning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC 0- ∞) med ca 6 % med 40 mg telmisartan och med ca 19 % med dosen 160 mg. Tre timmar efter dosering är plasmakoncentrationen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda. Minskningen i AUC är liten och förväntas inte leda till en minskad terapeutisk effekt. Telmisartan ackumuleras inte signifikant i plasma vid upprepad tillförsel.

Hydroklortiazid: Efter oral tillförsel av telmisartan/hydroklortiazid uppnås maxkoncentrationen av hydroklortiazid ungefär 1,0–3,0 timmar efter dosering. Baserat på den kumulativa renala utsöndringen av hydroklortiazid var den absoluta biotillgängligheten ca 60 %.

Distribution

Telmisartan är höggradigt bundet till plasmaproteiner (> 99,5 %), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Den skenbara distributionsvolymen för telmisartan vid steady state är ungefär 500 liter, vilket tyder på att telmisartan binds till vävnaderna. Hydroklortiazid är proteinbundet till 68 % och den skenbara distributionsvolymen är 0,83 - 1,14 l/kg.

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugering till farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av moderssubstanten är den enda metabolit som har identifierats hos människa. Efter en engångsdos av ¹⁴C-märkt telmisartan representerar glukuroniden 11 % av radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450 isoenzymerna deltar inte i metabolismen av telmisartan.

Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

Eliminering

Telmisartan: Efter oral eller intravenös tillförel av ¹⁴C-märkt telmisartan elimineras huvuddelen av dosen (> 97 %) i faeces, via biliär utsöndring. Endast obetydliga mängder återfanns i urin. Total plasmaclearance av telmisartan efter oral tillförel är > 1 500 ml/ min. Den terminala halveringstiden var > 20 timmar.

Hydroklortiazid utsöndras i huvudsak som oförändrad substans i urinen. Ca 60 % av den orala dosen elimineras inom 48 timmar. Renalt clearance är ca 250–300 ml/min. Den terminala eliminationshalveringstiden för hydroklortiazid är 10–15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Telmisartan: Farmakokinetiken för oralt administrerat telmisartan är icke-linjär i dosintervallet 20–160 mg med mer än proportionella ökning av plasmakoncentrationen (C_{max} och AUC) med ökande doser.

Hydroklortiazid uppvisar linjär farmakokinetik.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Farmakokinetiken för telmisartan skiljer sig inte åt hos äldre och patienter under 65 år.

Kön

Plasmakoncentrationen av telmisartan är ungefär 2 - 3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier fann man dock inte någon signifikant skillnad i blodtryckssvar eller incidens av ortostatisk hypotoni hos kvinnor. Inga dosjusteringar är nödvändiga. Det finns en trend till högre plasmakoncentrationer av hydroklortiazid hos kvinnor än hos män. Detta anses inte ha klinisk relevans.

Nedsatt njurfunktion

Renal utsöndring bidrar inte till clearance av telmisartan. Baserat på begränsad erfarenhet av patienter med mild till måttlig nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance 30–60 ml/min, genomsnittsvärde ca 50 ml/min) är det inte nödvändigt med dosjustering till patienter med nedsatt njurfunktion. Telmisartan elimineras inte från blodet via hemodialys. Hos patienter med nedsatt njurfunktion är eliminationshastigheten av hydroklortiazid reducerad. I en studie med patienter med genomsnittligt kreatininclearance på 90 ml/min ökade eliminationshalveringstiden av hydroklortiazid. Hos patienter utan egen njurfunktion var halveringstiden för eliminationen ca 34 timmar.

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och hydroklortiazid samtidigt tillfördes till normotensiva råttor och hundar, hade doser jämförbara med den kliniska dosen inga ytterligare effekter, jämfört med dem som observerats med endera substansen enbart. De toxikologiska fynd som observerats ser inte ut att ha någon relevans för behandling av människor.

Följande toxikologiska fynd är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister: minskning av röda blodkroppsp parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i renal hemodynamik (ökat blodurea och kreatinin), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/ hyperplasi i de juxtaglomerulära cellerna och skador på magsäckens slemhinna. Slemhinneskador kunde undvikas/förbättras

genom tillägg av oralt given koksaltlösning och gemensamma burar för försöksdjuren. Hos hund sågs dilatation och atrofi av renala tubuli. Dessa fynd anses bero på den farmakologiska aktiviteten av telmisartan.

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.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet i *in vitro*-studier och inga tecken på karcinogenicitet hos råttor och mus. Studier med hydroklortiazid har visat på en genotoxisk eller karcinogen effekt i vissa experimentella modeller. Omfattande klinisk erfarenhet har ändå inte kunnat påvisa något samband mellan behandling med hydroklortiazid och tumörsjukdom.

För möjliga fostertoxiska effekter av kombinationen telmisartan/hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat (E470b)

Kaliumhydroxid

Meglumin

Povidon

Natriumstärkelseglykolat (typ A)

Mikrokristallin cellulosa

Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Al/Al blister:

2 år.

Al/PVDC Tristar blister:

1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Al/Al blister:

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Al/PVDC Tristar blister:

Förvaras vid högst 30 °C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al blister och Al/PVDC Tristar blister.

Blister med: 14, 28, 56 och 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18,
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mg/ 12,5 mg: 31283

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7 februari 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 14 november 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.11.2021