

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Telmisartan Zentiva 20 mg tablete  
Telmisartan Zentiva 40 mg tablete  
Telmisartan Zentiva 80 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg telmisartana.  
Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana.  
Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Telmisartan Zentiva 20 mg: ena tableta vsebuje 81 mg sorbitola (E420).  
Telmisartan Zentiva 40 mg: ena tableta vsebuje 162 mg sorbitola (E420).  
Telmisartan Zentiva 80 mg: ena tableta vsebuje 324 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Telmisartan Zentiva 20 mg tablete so skoraj bele do rumenkaste, okrogle tablete, s premerom 7 mm.  
Telmisartan Zentiva 40 mg tablete so skoraj bele do rumenkaste, podolgovate, bikonveksne tablete z zarezo na obeh straneh, 12 mm dolge in 6 mm široke. Tableta se lahko deli na enake odmerke.  
Telmisartan Zentiva 80 mg tablete so skoraj bele do rumenkaste, z vtisnjeno oznako "80" na eni strani, podolgovate, bikonveksne tablete, 16 mm dolge in 8 mm široke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

##### Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

##### Preprečevanje srčnožilnih bolezni

Zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni pri odraslih:

- i) z razvito aterotrombotično srčnožilno boleznijo (anamnezo koronarne srčne bolezni, možganske kapi ali periferne arterijske bolezni) ali
- ii) s sladkorno boleznijo tipa 2 s potrjeno okvaro tarčnega organa.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Zdravljenje esencialne hipertenzije

Običajno učinkovit odmerek je 40 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih učinkuje že dnevni odmerek 20 mg. Kadar s priporočenim odmerkom ne dosežemo želenega znižanja krvnega tlaka, lahko odmerek telmisartana povečamo do največ 80 mg enkrat na dan. Telmisartan lahko uporabljamo tudi v

kombinaciji s tiazidnimi diuretiki, kot je npr. hidroklorotiazid, za katerega se je pokazalo, da ima v kombinaciji s telmisartanom aditivni učinek na znižanje krvnega tlaka. Ko presojava o povečanju odmerka, moramo upoštevati, da doseže zdravilo največji antihipertenzivni učinek večinoma štiri do osem tednov po začetku zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

#### Preprečevanje srčnožilnih bolezni

Priporočeni odmerek je 80 mg enkrat na dan. Ni znano, ali so odmerki manjši od 80 mg telmisartana učinkoviti pri zmanjševanju pojavnosti srčnožilnih bolezni.

Pri uporabi telmisartana za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni je na začetku zdravljenja priporočeno natančno spremljanje krvnega tlaka in, če je potrebno, prilagoditev zdravljenja z zdravili, ki znižujejo krvni tlak.

#### *Posebne populacije*

##### Bolniki z ledvično okvaro

Na voljo so maloštevilne izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali bolniki na hemodializi. Pri teh bolnikih priporočamo nižji začetni odmerek, in sicer 20 mg (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka.

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavje 4.3).

##### Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Telmisartan Zentiva je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Odmerek za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro ne sme prekoračiti 40 mg 1-krat na dan (glejte poglavje 4.4).

##### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Telmisartan Zentiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

##### Način uporabe

Tablete zdravila Telmisartan Zentiva so namenjene peroralni uporabi in jih jemljemo enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- obolenja z zaporo žolčevoda,
- huda jetrna okvara.

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Nosečnost

Zdravljenja z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čimprej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z

antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Jetrna okvara

Zdravila Telmisartan Zentiva ne dajemo bolnikom, ki imajo holestazo, obolenja z zaporo žolčevoda ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča z žolčem. Pri teh bolnikih lahko pričakujemo zmanjšan jetrni očistek telmisartana. Pri bolnikih z zmerno hudo do hudo jetrno okvaro moramo zdravilo Telmisartan Zentiva uporabljati le s previdnostjo.

#### Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča nevarnost za pojav hude hipotenzije in ledvične nezmogljivosti.

#### Ledvična okvara in presaditev ledvic

Kadar bolnike z ledvično okvaro zdravimo z zdravilom Telmisartan Zentiva, je priporočljivo periodično spremljanje serumskih ravni kalija in kreatinina. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Telmisartan Zentiva.

#### Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja, se zlasti po prvem odmerku zdravila Telmisartan Zentiva lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem z zdravilom Telmisartan Zentiva. Pomanjkanje volumna ali natrija ali obe stanji moramo uravnati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Telmisartan Zentiva.

#### Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavje 4.3).

Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji, sinkopi, hiperkaliemiji in spremembah ledvičnega delovanja (tudi akutni ledvični odpovedi) kot posledicah zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki delujejo na ta sistem. Zato dvojnega zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. npr. dajanja telmisartana z drugimi zaviralci renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema) ne priporočajo. Če je hkratno dajanje potrebno, je treba natančno spremljati ledvično funkcijo.

#### Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvična funkcija pretežno odvisna od delovanja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali osnovno ledvično boleznijo, vključno z zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, kot je telmisartan, z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.8).

#### Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo z zaviranjem renin-angiotenzinskega sistema, zato zanje zdravljenja s telmisartanom ne priporočamo.

#### Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot za druge vazodilatatorje velja posebna previdnost pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

#### Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

### Hiperkaliemija

Uporaba zdravil, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzroči hiperkaliemijo.

Za starejše bolnike in tiste z ledvično nezmogljivostjo ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, katera lahko povišajo ravni kalija, in/ali bolnike s sočasnimi dogodki je lahko hiperkaliemija usodna.

Preden se bomo odločili za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe. Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, in/ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo, so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki varčujejo kalij, zaviralci ACE, antagonist angiotenzina II, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvičnega stanja (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

### Sorbitol

Zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Priporočeni dnevni odmerek zdravila Telmisartan Zentiva 20 mg, 40 mg in 80 mg tablete vsebuje 81 mg oz. 162 mg oz. 324 mg sorbitola. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

### Razlike med etničnimi skupinami

Kot je bilo ugotovljeno za zaviralce angiotenzinske konvertaze, tudi telmisartan in drugi antagonist angiotenzina II manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri črni rasi v primerjavi z drugimi rasami. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

### Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivnih zdravilih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*Kontraindicirano (glejte poglavje 4.3)*

### Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS)

Sočasna uporaba telmisartana in aliskirena je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) in ni priporočljiva pri ostalih bolnikih (glejte poglavja 4.3 in 4.4).

### Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana z digoksinom, so opazili povečanje mediane najvišje koncentracije

digoksina v plazmi (49%) in najnižje koncentracije (20%). Pri uvajanju, prilagajanju in ukinitvi telmisartana, spremljajte raven digoksina, da se le ta ohrani v terapevtskem območju.

Telmisartan lahko tako kot druga zdravila, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, povzroči hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Tveganje je lahko povečano pri kombiniranem zdravljenju z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo: nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki varčujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim.

Pojav hiperkaliemije je odvisen od spremljajočih dejavnikov tveganja. Pri zgoraj naštetih oblikah kombiniranega zdravljenja je tveganje povečano. Tveganje je zlasti veliko pri kombinaciji z diuretiki, ki varčujejo kalij, in če jih kombiniramo z nadomestki soli s kalijem. Na primer kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili je manj tvegana, če natančno upoštevamo previdnostne ukrepe za uporabo.

### *Sočasne uporabe ne priporočamo*

#### Diuretiki, ki varčujejo kalij, ali kalijeve nadomestki

Antagonisti angiotenzina II (AIIRA - *angiotensin II receptor antagonists*), kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki varčujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijeve nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povišajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

#### Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzinske konvertaze ter antagonistov angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracije litija v serumu in škodljivosti. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

### *Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost*

#### Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (kot so acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov angiotenzina II. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, vključno z akutno ledvično odpovedjo, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo zlasti starejšim bolnikom dajati previdno. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih presledkih med zdravljenjem pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja. V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečali AUC<sub>0-24</sub> in C<sub>max</sub> ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

#### Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki Henlejeve zanke)

Ob uvedbi zdravljenja s telmisartanom sta možni posledici predhodnega zdravljenja z visokimi odmerki diuretikov, kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik), izguba zunajcelične tekočine in nevarnost za pojav hipotenzije.

### *Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati*

#### Druge antihipertenzivne učinkovine

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivnih zdravil lahko poveča antihipertenzivni učinek telmisartana.

Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin. Poleg tega lahko alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

#### Kortikosteroidi (sistemske)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Telmisartan Zentiva pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanega tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznelo zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvično odpoved, hipotenzijo, hiperkaliemijo) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Dojenčke, katerih matere so prejemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Dojenje

Ker podatkov o uporabi zdravila Telmisartan Zentiva med dojenjem ni na voljo, njegove uporabe v obdobju dojenja ne priporočajo. V obdobju dojenja je zato treba dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali nedonošenčkov.

#### Plodnost

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov telmisartana na plodnost moških in žensk.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Pri vožnji ali upravljanju s stroji je treba upoštevati, da lahko zdravljenje z antihipertenzivi, kot je zdravilo Telmisartan Zentiva, včasih povzroči omotico ali dremavost.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### *Povzetek varnostnega profila*

Resni neželeni učinki so anafilaktična reakcija in angioedem, ki se pojavita redko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), in akutna ledvična odpoved.

V s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostnost neželenih učinkov podobna pri telmisartanu in placebo (41,4 % v primerjavi s

43,9 %). Pogostnost neželenih učinkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Varnostni profil telmisartana je bil pri bolnikih, ki so zdravilo jemali za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni, enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Spodaj naštetih neželenih učinkov zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, in iz poročil po začetku trženja. V seznamu so zajeti tudi resni neželeni učinki in neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, o katerih so poročali v treh dolgotrajnih kliničnih študijah pri skupno 21.642 bolnikih, ki so telmisartan jemali do šest let za zmanjševanje pojavnosti srčnožilnih bolezni.

#### *Tabelarni pregled neželenih reakcij*

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki navedeni v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

#### Infekcijske in parazitske bolezni:

Občasni: okužba sečil, vključno s cistitisom, okužba zgornjih dihal, vključno s faringitisom in sinuzitisom  
Redki: sepsa, tudi s smrtnim izidom<sup>1</sup>

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Občasni: anemija  
Redki: eozinofilija, trombocitopenija

#### Bolezni imunskega sistema:

Redki: anafilaktična reakcija, preobčutljivost

#### Presnovne in prehranske motnje:

Občasni: hiperkaliemija  
Redki: hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)

#### Psihiatrične motnje:

Občasni: nespečnost, depresija  
Redki: anksioznost

#### Bolezni živčevja:

Občasni: sinkopa  
Rare: somnolenca

#### Očesne bolezni:

Redki: motnje vida

#### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Občasni: vrtoglavica

#### Srčne bolezni

Občasni: bradikardija  
Redki: tahikardija

#### Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija<sup>2</sup>, ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Občasni: dispneja, kašelj  
Very rare: intersticijska pljučna bolezen<sup>3</sup>

Bolezni prebavil:

Občasni: bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, napenjanje, bruhanje  
Redki: suha usta, želodčne težave

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki: nenormalno jetrno delovanje/jetrna bolezen<sup>4</sup>

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: pruritus, hiperhidroza, izpuščaj  
Redki: angioedem (tudi s smrtnim izidom), ekcem, eritem, urtikarija, medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Občasni: bolečina v hrbtu (npr. išias), mišični krči, mialgija  
Redki: artralgijska bolečina v okončini, bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)

Bolezni sečil:

Občasni: ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Občasni: bolečina v prsnem košu, astenija (oslabelost)  
Redki: gripi podobna bolezen

Preiskave:

Občasni: zvišana raven kreatinina  
Redki: znižana raven hemoglobina, zvišana raven sečne kisline v krvi, zvišana raven jetrnih encimov, zvišana raven kreatin-fosfokinaze v krvi

1,2,3,4: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje “*Opis izbranih neželenih reakcij*”.

*Opis izbranih neželenih reakcij*

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v preskušanju PROFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Hipotenzija

Ta neželena reakcija je bila pogosta pri bolnikih z uravnanim krvnim tlakom, katerim so telmisartan predpisali dodatno ob standardnem zdravljenju, da bi zmanjšali zboleznost za srčnožilnimi boleznimi.

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni dokazana.

Nenormalno jetrno delovanje / jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih. Pri japonskih bolnikih obstaja večja verjetnost za pojav teh neželenih reakcij.



### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika  
Center za zastrupitve  
Zaloška cesta 2  
SI-1000 Ljubljana  
Faks: + 386 (0)1 434 76 46  
e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo malo podatkov.

### Simptomi

Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta hipotenzija in tahikardija; poročali so tudi o bradikardiji, omotici, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

### Zdravljenje

Telmisartan se s hemodializo ne odstrani. Bolnika moramo natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepe zdravljenja določimo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja, in resnost simptomov. Predlagana ukrepa sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka je lahko koristna uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba meriti ravni serumskih elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti z nadomeščanjem soli in volumna krvi.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, antagonisti angiotenzina II, oznaka ATC: C09CA07.

### Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist angiotenzina II (receptorjev tipa AT<sub>1</sub>) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT<sub>1</sub>, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Telmisartan na receptorju AT<sub>1</sub> ne izkazuje kakršnegakoli delnega agonističnega učinka. Na receptor AT<sub>1</sub> se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT<sub>2</sub> niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalčkov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri človeku odmerek telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povišanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

### Klinična učinkovitost in varnost

### Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek postopno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka je običajno doseženo 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja in med dolgotrajnim zdravljenjem ostaja nespremenjeno.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najnižjimi (merjenimi tik pred naslednjim odmerkom) in najvišjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom primerjanih kliničnih študijah po vnosu odmerkov 40 mg in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %.

Nakazana je povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak so podatki nedosledni.

Telmisartan pri bolnikih s hipertenzijo znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k njegovemu hipotenzivnemu delovanju še ni podrobneje raziskan. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preskušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poviša na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce angiotenzinske konvertaze, kar dokazujejo rezultati kliničnih preskušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

#### Preprečevanje srčnožilnih bolezni

V preskušanju **ONTARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčnožilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, TIA, periferno žilno bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 hkrati s potrjeno okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo) in predstavljajo populacijo pri kateri obstaja tveganje za pojav srčnožilnih dogodkov.

Bolnike so naključno razdelili v eno od treh naslednjih skupin zdravljenja, kjer so prejeli: telmisartan v odmerku 80 mg (n = 8.542), ramipril v odmerku 10 mg (n = 8.576) ali kombinacijo telmisartana v odmerku 80 mg in ramiprila v odmerku 10 mg (n = 8.502) in jih spremljali srednje opazovalno obdobje 4,5 leta.

Telmisartan je s podobno učinkovitostjo kot ramipril zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Pojavnost primarnega opazovanega dogodka je bila podobna v skupinah, ki so jemale telmisartan (16,7 %) ali ramipril (16,5 %). Razmerje tveganja za telmisartan v primerjavi z ramiprilom je bilo 1,01 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,93 - 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 pri meji 1,13). Odstotek umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bil 11,6 % v skupini s telmisartanom in 11,8 % v skupini z ramiprilom.

Telmisartan je bil podobno učinkovit kot ramipril pri vnaprej opredeljenem sekundarnem opazovanem dogodku, in sicer smrti zaradi srčnožilnega dogodka, neusodnem miokardnem infarktu in neusodni možganski kapi [0,99 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,90 - 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], ki je bil primarni opazovani dogodek v referenčni študiji HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), v kateri so proučevali učinek ramiprila v primerjavi s placebom.

V študijo TRANSCEND so bolnike razvrstili po metodi naključne izbire na podlagi podobnih vključitvenih meril, kot so jih uporabili v preskušanju ONTARGET, in sicer so zdravili bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE. Prva skupina je jemala telmisartan v odmerku 80 mg (n = 2.954), druga pa placebo (n = 2.972), v obeh primerih dodatno ob standardnem zdravljenju. Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) se ni statistično pomembno razlikovala [15,7 % v skupinah s telmisartanom in 17,0 % v skupinah s placebom ob razmerju tveganja 0,92 (95- odstotni interval zaupanja 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Podatki so pokazali korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom glede na vnaprej opredeljeni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčnožilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 - 1,00, p = 0,048)], medtem ko korist pri srčnožilni umrljivosti ni bila dokazana (razmerje tveganja 1,03, 95-odstotni interval zaupanja 0,85 - 1,24).

O kašlju in angioedemu so poročali manj pogosto pri bolnikih, ki so se zdravili s telmisartanom, kot pri tistih, ki so se zdravili z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija pri telmisartanu pogostejša.

Korist zdravljenja s kombinacijo telmisartana in ramiprila ni bila večja kot pri zdravljenju s samim ramiprilom ali telmisartanom. Srčnožilna umrljivost in umrljivost zaradi vseh vzrokov sta bili številčno večji pri kombinaciji. Poleg tega je bila pri kombinaciji pomembno večja pojavnost hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope. Zato pri tej populaciji uporabe kombinacije telmisartana in ramiprila ne priporočajo.

V preskušanju PROfESS (*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) se je pri bolnikih, starih 50 let in starejših, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri zdravljenih s placebom [RR 1,43 (95-odstotni interval zaupanja 1,00 do 2,06)]. Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse [RR 2,07 (95 odstotni interval zaupanja 1,14 do 3,76)]. Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Telmisartan Zentiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Učinek dveh odmerkov telmisartana na znižanje krvnega tlaka so ocenili pri 76 hipertenzivnih bolnikih, starih 6 do < 18 let, s preveliko telesno maso (telesna masa  $\geq$  20 kg in  $\leq$  120 kg, povprečna 74,6 kg), po štiritedenskem zdravljenju s telmisartanom po 1 mg/kg (n = 29 zdravljenih) ali 2 mg/kg (n = 31 zdravljenih). Ob vključitvi niso ugotavljali prisotnosti sekundarne hipertenzije. Pri nekaterih bolnikih so uporabili odmerke, ki so bili večji od priporočenih odmerkov za zdravljenje hipertenzije pri odrasli populaciji, in sicer do dnevnega odmerka, primerljivega z odmerkom po 160 mg, katerega so preskušali pri odraslih. Po prilagoditvi glede na starostno skupino so bile povprečne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodično vrednostjo (primarni opazovani dogodek) -14,5 (1,7) mmHg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 1 mg/kg in -6,0 (2,4) mm Hg v skupini, ki je prejela placebo. Prilagojene spremembe diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodično vrednostjo so bile -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg in -3,5 (2,1) mm Hg. Sprememba je bila odvisna od velikosti odmerka. Podatki o varnosti so bili pri bolnikih v tej raziskavi, starih 6 do < 18 let, na splošno podobni kot pri odraslih. Varnosti dolgotrajnega zdravljenja otrok in mladostnikov s telmisartanom niso ocenjevali.

O povečanju eozinofilcev, o katerem so poročali pri tej populaciji bolnikov, pri odraslih niso poročali. Njegov klinični pomen ni znan.

Klinični podatki nam ne omogočajo, da bi sklepali o učinkovitosti in varnosti telmisartana pri pediatrični populaciji s hipertenzijo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50 %.

Kadar jemlje bolnik telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ( $AUC_{0-\infty}$ ) niha od približno 6 % (odmerek 40 mg) do približno 19 % (odmerek 160 mg). Tri ure po uporabi so plazemske koncentracije pri jemanju na tešče in s hrano podobne.

### Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana površina pod krivuljo (AUC) predvidoma ne zmanjša terapevtske učinkovitosti. Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih nad 40 mg večata nesorazmerno.

### Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem albumin in kisli glikoprotein alfa-1. Povprečen navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{dss}$ ) je približno 500 l.

### Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat ni farmakološko aktiven.

### Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoekspONENTNE razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja > 20 ur. Največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) in, v nekoliko manjši meri, površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek. Dokazov o klinično pomembnem kopičenju telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih, ni. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Po peroralnem (in intravenskem) dajanju se telmisartan skoraj povsem izloči z blatom, največ kot nespremenjena spojina. S sečem se skupno izloči < 1 % odmerka. Skupni očistek iz plazme ( $Cl_{tot}$ ) je v primerjavi z jetrnim pretokom krvi (približno 1.500 ml/min) velik (približno 1.000 ml/min).

### *Posebne skupine bolnikov*

#### Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dveh odmerkov telmisartana so ocenjevali kot sekundarni cilj pri hipertenzivnih bolnikih (n = 57), starih 6 do < 18 let, po štiritedenskem jemanju telmisartana v odmerkih po 1 mg/kg ali 2 mg/kg. Cilja farmakokinetične raziskave sta bila določitev ravnotežnega stanja telmisartana pri otrocih in mladostnikih in proučitev s starostjo povezanih razlik. Raziskava je bila premajhna, da bi lahko zanesljivo ocenili farmakokinetiko zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, toda njeni rezultati se na splošno ujemajo z izsledki pri odraslih in potrjujejo nelinearnost telmisartana, zlasti njegove  $C_{max}$ .

#### Spol

Plazemske koncentracije se med spoloma razlikujejo.  $C_{max}$  in AUC sta pri ženskah približno trikrat oziroma dvakrat večja kot pri moških.

#### Starejši

Farmakokinetika telmisartana se pri starostnikih in mlajših od 65 let ne razlikuje.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemske koncentracije. Vendar pa so pri bolnikih z ledvično nezmožljivostjo, ki so se zdravili z dializo, opazili

manjše plazemske koncentracije. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično nezmogljivostjo obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni.

#### Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale do skoraj 100 % povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V predkliničnih študijah o varnosti so odmerki, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, povzročili znižanje vrednosti parametrov rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina), prav tako pa se je povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih angiotenzinske konvertaze kot antagonistih angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem solne raztopine.

Pri obeh živalskih vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor sodijo zaviralci angiotenzinske konvertaze in drugi antagonisti angiotenzina II, niso klinično pomembne.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

meglumin  
sorbitol (E420)  
natrijev hidroksid  
povidon  
magnezijev stearat

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz aluminija (25)/OPA/aluminija/PVC (25/45/100), škatla.

Velikosti pakiranja:

Telmisartan Zentiva 20 mg: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 tablet.

Telmisartan Zentiva 40 mg: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 in 280 tablet.

Telmisartan Zentiva 80 mg: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 in 280 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

sanofi-aventis d.o.o.  
Dunajska cesta 151  
1000 Ljubljana  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

5363-I-1312/13 (20 mg)

5363-I-1313/13 (40 mg)

5363-I-1314/13 (80 mg)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 28.09.2012

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

26.08.2013