

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Mirpresoc 40 mg tablete

Mirpresoc 80 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Mirpresoc 40 mg tablete: Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana

Mirpresoc 80 mg tablete: Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Mirpresoc 40 mg: bele, podolgovate tablete.

Mirpresoc 80 mg: bele, podolgovate tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija:

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Preprečevanje srčnožilnih bolezni:

Zmanjšanje srčnožilne obolenosti pri bolnikih z:

- i) manifestno aterotrombotično srčnožilno boleznijo (koronarna srčna bolezen, možganska kap ali periferna arterijska bolezen v anamnezi) ali
- ii) diabetesom mellitusom tipa 2 z dokumentiranimi poškodbami ciljnih organov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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 srčnožilne obolenosti.

Ob začetku zdravljenja s telmisartanom za zmanjševanje srčnožilne obolevnosti je priporočljivo pazljivo spremljanje krvnega tlaka, morda pa bo treba tudi ustrezno prilagoditi odmerek zdravil, ki znižujejo krvni tlak.

Zdravilo Mirpresoc se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Ledvična okvara: bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerka. Na voljo so omejene izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Pri teh bolnikih priporočamo nižji začetni odmerek 20 mg (glejte poglavje 4.4).

Jetрна okvara: Odmerek za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro ne sme prekoračiti 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati..

Pediatrični bolniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Mirpresoc pri otrocih pod 18 let ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 6.1),
- drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- obolenja z zaporo žolčevoda,
- huda jetrna okvara.

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 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).

Jetрна okvara:

Zdravila Mirpresoc ne dajemo bolnikom, ki imajo holestazo, obolenja z zaporo žolčevodov ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan pretežno izloča z žolčem. Pri bolnikih z naštetimi obolenji je lahko zmanjšan jetrni očistek telmisartana. Zdravilo Mirpresoc moramo previdno dajati bolnikom z zmerno hudo do hudo jetrno okvaro.

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 hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in ledvični presadek:

Kadar bolnike z ledvično okvaro zdravimo z zdravilom Mirpresoc, moramo periodično nadzorovati ravni kalija in kreatinina v serumu. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Mirpresoc.

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 Mirpresoc lahko pojavi simptomatična hipotenzija. Tovrstna stanja moramo uravnati pred zdravljenjem z zdravilom Mirpresoc. Pomanjkanje volumna ali natrija ali obe stanji moramo uravnati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Mirpresoc.

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema: Pri občutljivih posameznikih so poročali o hipotenziji 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. Dvojnega zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. z dodajanjem zaviralca ACE antagonist receptorjev angiotenzina II) zato ne priporočamo pri bolnikih z že uravnanim krvnim tlakom, njegovo uporabo pa je treba omejiti na individualno opredeljene bolnike, pri katerih natančno spremljamo ledvično delovanje.

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-angiotenzinaldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, katera delujejo na ta sistem, kot 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 antihipertenzive, 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.

Hiperkaliemija:

Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo.

Za starejše bolnike in tiste z ledvično insuficienco ali s sladkorno boleznijo ter vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, katera lahko povečajo raven kalija, 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, ali s kalijevimi nadomestki. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2); heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim;
- Sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (na primer infekcijske bolezni), celična liza (na primer akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

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

Razlike med etničnimi skupinami:

Kot je bilo ugotovljeno za zaviralce angiotenzinske konvertaze, tudi telmisartan in drugi antagonisti receptorjev 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 antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo ali ishemično srčnožilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike intrerakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

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 zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID, tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ali takrolimus) in trimetoprim).

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

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki:

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, kot je telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, na primer spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem, lahko močno povečajo 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 angiotenzin-konvertaze ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila:

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (na primer pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, 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 razmikih med njim pa je treba presoditi tudi o spremljanju ledvičnega delovanja.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki Henlejeve zanke):

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

Sočasno zdravljenje, ki ga je potrebno upoštevati

Drugi antihipertenzivi:

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča telmisartanov antihipertenzivni učinek.

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

Kortikosteroidi (sistemski):

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

4.6 Nosečnost in dojenje

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).

Nosečnost (glejte poglavji 4.3 in 4.4):

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Mirpresoc 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 povečanja 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 hipertenzivno 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, oligohidramnija, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

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

Dojenje (glejte poglavje 4.3):

Ker o uporabi zdravila Mirpresoc med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Bolniki, ki vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da lahko antihipertenzivno zdravljenje včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila skupna pogostnost neželenih dogodkov podobna pri telmisartanu (41,4 %) in placebo (43,9 %). Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravljenje za zmanjšanje srčnožilne obolenosti, je bil varnostni profil telmisartana skladen z varnostnim profilom pri bolnikih s hipertenzijo.

Spodaj navedene neželene reakcije so bile zbrane v vseh kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so prejemali zdravljenje za hipertenzijo, in iz poročil po začetku trženja. Na seznamu so upoštevani tudi resni neželeni dogodki in neželeni dogodki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje, o katerih so poročali v treh dolgoročnih kliničnih študijah, v katerih je sodelovalo 21.642 bolnikov, ki so do šest let prejemali zdravljenje s telmisartanom za zmanjšanje srčnožilne obolenosti.

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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Pri vsaki pogostnostni skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Infekcijske in parazitske bolezni:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): okužbe zgornjih dihal, vključno s faringitisom in sinusitisom, okužbe sečil, vključno s cistitisom

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): Sepsa, vključno s smrtnim izidom¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): anemija

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): trombocitopenija

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): eozinofilija

Bolezni imunskega sistema

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): preobčutljivost

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): anafilaktična reakcija

Presnovne in prehranske motnje

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): hiperkaliemija

Psihiatrične motnje:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): depresija, insomnija

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): tesnoba

Bolezni živčevja:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): sinkopa

Očesne bolezni:

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): vrtoglavica

Srčne bolezni:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): bradikardija

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): tahikardija

Žilne bolezni:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): hipotenzija², ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): dispneja

Bolezni prebavil:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, flatulenca, navzea

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): želodčne težave, suha usta

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): nenormalno delovanje jeter/bolezen jeter

Bolezni kože in podkožja:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): hiperhidroza, pruritus, izpuščaj.

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): eritem, angioedem, izbruh zaradi zdravil, toksični kožni izbruh, ekcem.

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): urtikarija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): mialgija, bolečine v hrbtu (npr. išias), mišični krči,

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): artralgijska bolečina v okončinah.

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): tendonitis

Bolezni sečil:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): ledvična okvara, vključno z akutno ledvično odpovedjo

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): bolečine v prsnem košu, astenija (šibkost).

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): bolezen, podobna gripi

Preiskave

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$): povišan kreatinin v krvi.

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$): povišana sečna kislina v krvi, povišani jetrni encimi, povišana kreatinin-fosfokinaza v krvi, znižan hemoglobin.

¹V preskušanju P_{Ro}FEES so pri uporabi telmisartana opazili večjo pogostnost sepse kot pri uporabi placeba. Ta pojav je lahko naključen, ali pa povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

²O tem dogodku so poročali pogosto pri bolnikih z nadzorovanim krvnim tlakom, ki so prejeli zdravljenje za zmanjšanje srčnožilne obolevnosti ob standardni oskrbi.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo le 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 serumske elektrolite in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti z nadomeščanjem soli in volumna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA07.

Mehanizem delovanja:

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodrina angiotenzin II z njegovega vezavnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Na receptor AT₁ se veže selektivno. Vezava je dogotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ 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 kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kinaze II) – encima, ki tudi razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, katere povzroča bradikinin.

Pri človeku odmerek telmisartana 80 mg skoraj povsem zavre povečanje 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 ponovno zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

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 najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v placebno nadzorovanih kliničnih študijah po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati študij kažejo na nakazano povezanost med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu 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 poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, značilno 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 – Potekajoče globalno preskušanje telmisartana samega in v kombinaciji z ramiprilom)** so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana ter ramiprila na srčnožilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 ali več, s koronarno arterijsko boleznijo, možgansko kapjo, tranzitorno ishemično atako, periferno arterijsko boleznijo ali sladkorno boleznijo tipa 2 in dokazi o poškodbah ciljnih organov (npr. retinopatija, hipertrofija levega ventrikla, makro- ali mikroalbuminurija) v anamnezi, ki je populacija, pri kateri obstaja tveganje za srčnožilne dogodke.

Bolnike so naključno razporedili v eno izmed naslednjih treh skupin: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576), ali kombinacija telmisartana 80 mg in ramiprila 10 mg (n = 8.502), in jih spremljali povprečno 4,5 let.

Pri zmanjšanju primarne sestavljene končne točke (smrti zaradi srčnožilnih vzrokov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida, možganske kapi brez smrtnega izida ali hospitalizacije zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) je samostojno uporabljen telmisartan imel podoben učinek kot ramipril. V skupinah, v katerih so bolniki prejeli telmisartan (16,7 %) in ramipril (16,5%) je bila incidenca primarne končne točke podobna. Razmerje ogroženosti za telmisartan v primerjavi z ramiprilom je bilo 1,01 (97,5-odstotni IZ 0,93–1,10, p (neinferiornosti) = 0,0019 pri meji 1,13). Stopnja umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bila pri bolnikih, ki so prejeli telmisartan 11,6 %, pri bolnikih, ki so prejeli ramipril pa 11,8 %.

Ugotovili so, da je učinkovitost telmisartana podobna učinkovitosti ramiprila pri predhodno določenih sekundarnih končnih točkah (smrt zaradi srčnožilnih vzrokov, miokardni infarkt brez smrtnega izida in možganska kap brez smrtnega izida [0,99 (97,5-odstotni IZ 0,90–1,08), p (neinferiornosti) = 0,0004]), ki so bile primarne končne točke v referenčni študiji HOPE (The **H**eat **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy – Študija ocene preprečevanja izidov zaradi srčnih vzrokov), v kateri so ugotavljali učinke ramiprila v primerjavi s placebom.

V študiji TRANSCEND so naključno razporedili bolnike, ki niso prenašali zaviralcev ACE, s sicer podobnimi merili za vključitev v študijo kot pri študiji ONTARGET, v skupini, v katerih so bolniki prejeli telmisartan 80 mg (n = 2.954) ali placebo (n = 2.972), pri čemer so v obeh skupinah bolniki prejeli zdravljenje ob standardni oskrbi. 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 dokazujejo 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).

Pri bolnikih, ki so prejeli telmisartan, so redkeje poročali o kašlju in angioedemu kot pri bolnikih, ki so prejeli ramipril, pri bolnikih, ki so prejeli telmisartan, pa so pogosteje poročali o hipotenziji.

Kombinacija telmisartana in ramiprila ni imela dodatnih koristi v primerjavi s samim ramiprilom ali telmisartanom. Umrljivost zaradi srčnožilnih vzrokov in umrljivost zaradi vseh vzrokov sta bili pri kombinaciji numerično višji. Poleg tega je bila incidenca hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope v skupini, ki je prejela kombinacijo, bistveno višja. Zato uporaba kombinacije telmisartana in ramiprila pri tej populaciji ni priporočljiva.

V preskušanju »Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes« (Režim preventivne za učinkovito preprečevanje druge možganske kapi - PROFESS) 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)]. Opažena povečana pogostnost sepse, povezana z uporabo telmisartana, je lahko naključna, ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Koristni učinki telmisartana na umrljivost in srčnožilno obolevnost še niso znani.

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 jemanju 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.

Presnova:

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, nekoliko manj, površina pod krivuljo plazemske koncentracije in časa (AUC) se večata nesorazmerno glede na odmerek.

Študije niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. 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

Razlike med spoloma:

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

Starejši bolniki:

Farmakokinetika telmisartana se pri mlajših in starejših bolnikih ne razlikuje.

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro so opazili podvojitev plazemske koncentracije. Kakorkoli, bolnikom z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, so izmerili manjše koncentracije v plazmi. Telmisartan se pri bolnikih z ledvično okvaro obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni.

Bolniki z jetrno okvaro:

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale 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 se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtičnem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost dušika sečnine v krvi in kreatinina) in 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 receptorjev 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 receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.

Ni dokazov o teratogenem učinku, študije na živalih pa nakazujejo določene škodljive učinke telmisartana na postnatalni razvoj zaroda, kot npr. manjšo telesno maso, poznejše spregledanje in večjo umrljivost.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon
meglumin
natrijev hidroksid
manitol
magnezijev stearat
krospovidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot iz aluminij/aluminija:
Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zunanja ovojnina je kartonska škatla.

Zdravilo Mirpresoc 40 mg in 80 mg tablete je na voljo v pretisnih oмотih (aluminij/aluminij), ki vsebujejo 14, 28, 30, 56, 84, 90 ali 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

LABORATORIOS LICONSA, S.A.
Gran Vía Carlos III, 98, 7th, 08028 Barcelona
Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-2130/10 (40 mg – 28 tablet)
5363-I-2131/10 (40 mg – 90 tablet)
5363-I-2132/10 (80 mg – 28 tablet)
5363-I-2133/10 (80 mg – 90 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.10.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.5.2010