

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Telmisartan Mylan 40 mg tablete

Telmisartan Mylan 80 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Telmisartan Mylan 40 mg tablete

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana.

Telmisartan Mylan 80 mg tablete

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Telmisartan Mylan 40 mg tablete

Bele do belkaste, podolgovate bikonveksne tablete, dimenzij 12 mm x 5,9 mm, z vtisnjeno oznako "TN40" na eni in "M" na drugi strani.

Telmisartan Mylan 80 mg tablete

Bele do belkaste, podolgovate bikonveksne tablete, dimenzij 16,2 mm x 7,95 mm, z vtisnjeno oznako "TN80" na eni in "M" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni pri odraslih:

- z razvito aterotrombotično srčno-žilno boleznijo (anamnezo koronarne srčne bolezni, možganske kapi ali periferne arterijske bolezni) ali
- 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. Pri odločitvi o morebitnem povečanju odmerka, je potrebno upoštevati, da doseže zdravilo največji antihipertenzivni učinek večinoma v štirih do osmih tednih po začetku zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

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

Pri uporabi telmisartana za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni je na začetku zdravljenja priporočljivo natančno spremljanje krvnega tlaka in, če je potrebno, prilagoditev zdravljenja z antihipertenzivi.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni potrebno prilagajati. Izkušnje z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo so omejene. Pri teh bolnikih se priporoča nižji začetni odmerek 20 mg (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba telmisartana z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih z ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno boleznijo prekoračitev odmerka 40 mg enkrat dnevno ni dovoljena (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Telmisartan Mylan je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Starejše osebe

Starejšim osebam odmerka ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkljivih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila Telmisartan Mylan pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila v tej starostni skupini ni priporočljiva. Trenutno dostopni podatki so navedeni v poglavjih 5.1 in 5.2 vendar priporočila v zvezi z odmerjanjem ni mogoče navesti.

Način jemanja

Tablete telmisartana se jemljejo peroralno 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 z aliskiranom je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Med nosečnostjo zdravljenja z antagonisti angiotenzina II ni dovoljeno začeti. 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 antagonisti angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z alternativnim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna okvara

Ker se telmisartan pretežno izloča z žolčem, zdravila Telmisartan Mylan ne dajemo bolnikom s holestazo, obolenji z zaporo žolčevoda ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Pri teh bolnikih je

lahko zmanjšan jetrni očistek telmisartana. Pri predpisovanju zdravila Telmisartan Mylan bolnikom z zmerno hudo do hudo jetrno okvaro je potrebna previdnost.

Ledvično-žilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije le ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, poveča tveganje za pojav hude hipotenzije in slabšega delovanja ledvic.

Ledvična okvara in ledvični presadek

Kadar bolnike z ledvično okvaro zdravimo z zdravilom Telmisartan Mylan, je potrebno periodično nadzorovati serumske vrednosti kalija in kreatinina. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Telmisartan Mylan.

Znotraj žilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšanimi vrednostmi natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, diete z zmanjšanim vnosom soli, driske ali bruhanja, se zlasti po prvem odmerku zdravila Telmisartan Mylan lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Tovrstna stanja je potrebno uravnati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Telmisartan Mylan. Zmanjšani volumen krvi, zmanjšane vrednosti natrija ali prisotnost obeh stanj je potrebno uravnati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Telmisartan Mylan.

Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema

Sočasna uporaba telmisartana z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Kot posledica zaviralnega delovanja na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, so pri občutljivih posameznikih poročali o hipotenziji, sinkopi, hiperkaliemiji in spremembah delovanja ledvic (tudi akutni ledvični odpovedi), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki delujejo na ta sistem. Dvojno zaviranje renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (npr. z dodajanje zaviralca ACE antagonistu receptorjev angiotenzina II) zato ni priporočljivo pri bolnikih z že uravnanim krvnim tlakom. Uporabo dvojnega zaviranja je potrebno omejiti na individualno opredeljene bolnike s skrbnim spremljanjem njihove ledvične funkcije.

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 ledvično boleznijo, tudi zožitvijo ledvične arterije), povezujejo zdravljenje z drugimi zdravili, ki delujejo na ta sistem, kot telmisartan, z akutno hipotenzijo, hiperazotemijo, oligurijo in, redko, akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni aldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim aldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, z zaviralnim delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zato zanje zdravljenje s telmisartanom ni priporočljivo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Enako kot pri dajanju drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost tudi pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Sladkorni bolniki, zdravljeni z inzulinom ali peroralnimi antidiabetiki

Pri sočasnem zdravljenju s telmisartanom se pri teh bolnikih lahko pojavi hipoglikemija, zato je v primeru indikacije, pri teh bolnikih potrebno razmisliti o ustreznem spremljanju vrednosti glukoze v krvi: morda bo potrebna prilagoditev odmerka insulina ali peroralnih antidiabeticov.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo. Za starejše bolnike, bolnike z ledvičnim popuščanjem ali s sladkorno boleznijo ter za vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko povečajo vrednosti kalija in/ali bolnike s sočasnimi dogodki, je lahko hiperkaliemija smrtna.

Pred odločitvijo za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem je potrebno oceniti razmerje koristi in tveganja zdravljenja.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je potrebno upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (> 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na renin-angiotenzin-aldosteronski sistem, ali z nadomestki kalija. Zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze tipa 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), liza celic (na primer akutna ishemijska uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

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

Razlike med etničnimi skupinami

Kot je bilo ugotovljeno za zaviralce ACE, tudi telmisartan in drugi antagonist receptorjev angiotenzina II v primerjavi z bolniki drugih ras, pri bolnikih črne rase manj učinkovito znižujejo krvni tlak. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z nižjimi vrednostmi renina v populaciji hipertenzivnih bolnikov črne rase.

Drugo

Enako kot pri vseh antihipertenzivih lahko preveliko znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Kontraindikacije (glejte poglavje 4.3)

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporaba kombinacije telmisartana z aliskirenom je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in ni priporočena pri drugih bolnikih (glejte poglavji 4.3, 4.4).

Digoksin

Pri sočasnem dajanju telmisartana skupaj z digoksinom, so opazili povečanje mediane največje plazemske koncentracije digoksina (49 %) in najnižje koncentracije (20 %). Pri uvajanju, prilagajanju in ukinitvi telmisartana, je potrebno spremljati koncentracijo digoksina, da se ohrani koncentracijo 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 zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze tipa 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 zadržujejo kalij in pri sočasni uporabi nadomestkov soli s kalijem. Npr. kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je manj tvegana, če ob uporabi natančno upoštevamo previdnostne ukrepe.

Sočasna uporaba ni priporočljiva pri

Diuretikih, ki zadržujejo kalij, ali kalijevih nadomestkih

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, nadomestki kalija ali nadomestki soli s kalijem lahko močno povečajo vrednosti kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati vrednosti kalija v serumu.

Litiju

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev angiotenzin-konvertaze ter, antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem povečanju vrednosti litija v serumu in o pojavu toksičnih učinkov. Če je uporaba kombinacije indicirana, je priporočljivo skrbno spremljati vrednosti litija v serumu.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi

Nesteroidnih protivnetnih zdravil

NSAID (t.j. acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno; zaviralci ciklooksigenaze tipa 2; in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starostnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, tudi akutno ledvično odpoved, ki pa 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 potrebno presoditi o potrebnosti spremljanja delovanja ledvic.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC₀₋₂₄ in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Diuretikov (tiazidnih diuretikov ali diuretikov Henlejeve zanke):

Ob uvedbi telmisartana sta možni posledici predhodnega zdravljenja z visokimi odmerki diuretikov, kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik), zmanjšanje volumna zunajcelične tekočine in tveganje za pojav hipotenzije.

Sočasno zdravljenje je potrebno upoštevati pri

Drugih antihipertenzivih:

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek telmisartana. Zdravili, ki lahko zaradi svojih farmakoloških lastnosti povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen, amifostin.

Poleg tega alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidih (sistemskih):

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).

O uporabi zdravila Telmisartan Mylan pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. 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 mogoče izključiti. Čeprav kontroliranih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II ni na voljo, 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 nadaljevanje obstoječega zdravljenja nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z alternativnim zdravljenjem.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, 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 jemale 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 Mylan v obdobju dojenja ni na voljo, njegova uporaba v obdobju dojenja ni priporočljiva. V obdobju dojenja, zlasti novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, je potrebno dati prednost alternativnim zdravilom z bolj uveljavljenim varnostnim profilom.

Plodnost

Predklinične študije z zdravilom Telmisartan Mylan pri samcih in samicah živali niso pokazale vpliva na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolniki, ki vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da lahko antihipertenzivno zdravljenje včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki so redko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) vključevali anafilaktično reakcijo, angioedem in akutno odpoved ledvic.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih zdravljenja hipertenzivnih bolnikov, je bila skupna

pogostnost neželenih učinkov podobna tako pri telmisartanu (41,4 %) kot pri placebo (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 zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Našteti neželeni učinki zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preskušanj zdravljenja hipertenzivnih bolnikov in iz poročil v obdobja trženja. Seznam vključuje tudi resne neželene učinke in neželene učinke, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, na podlagi poročanj iz treh dolgotrajnih kliničnih študij pri skupno 21.642 bolnikih, ki so telmisartan do šest let jemali za zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost, kot sledi:

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 ($< 1/10.000$).

Znotraj skupin pogostnosti so neželeni učinki prikazani po padajoči resnosti.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: okužba sečil vključno scistitisom, okužba zgornjih dihal, tudi faringitis in sinuzitis

Redki: sepsa, tudi s smrtnim izidom¹

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 sladkornih bolnikih)

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost, depresija

Redki: anksioznost

Bolezni živčevja

Občasni: sinkopa

Redki: somnolenca

Očesne bolezni

Redki: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica

Srčne bolezni

Občasni: bradikardija

Redki: tahikardija

Žilne bolezni

Občasni: hipotenzija², ortostatska hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja, kašelj

Zelo redki: intersticijska bolezen pljuč⁴

Bolezni prebavil

Občasni: trebušna bolečina, driska, dispepsija, napenjanje, bruhanje

Redki: suha usta, želodčne težave, disgevizija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Redki: nenormalno jetrno delovanje/jetrno obolenje³

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, hiperhidroza, izpuščaj

Redki: angioedem (tudi s smrtnim izidom), ekcem, eritem, urtikarija, medikamentozni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečina v hrbtu (npr. išias), mišični krči, mialgija

Redki: artralgija, ali bolečine 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 prsih, astenija (oslabelost)

Redki: gripi podobna bolezen

Preiskave

Občasni: zvišane vrednosti kreatinina v krvi

Redki: znižane vrednosti hemoglobina v krvi, zvišane vrednosti sečne kisline, jetrnih encimov, kreatin-fosfokinaze v krvi

1,2,3,4: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Pogosto pri bolnikih z nadzorovanim krvnim tlakom, ki so ob standardnem zdravljenju dodatno jemali telmisartan za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni.

Motnje delovanja jeter/ bolezni jeter

V obdobju trženja so o motnjah delovanja jeter/ boleznih jeter v večini primerov poročali pri japonskih bolnikih, ki so jemali telmisartan. Japonski bolniki bodo bolj verjetno imeli katerega od obeh neželenih učinkov.

Intersticijska bolezen pljuč

V obdobju trženja so glede na trajanje zdravljenja s telmisartanom v posameznih primerih poročali o intersticijski bolezni pljuč, vendar vzročne povezave niso določili.

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

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 vrednosti kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Zdravljenje:

Telmisartana ni mogoče odstraniti s hemodializo. Bolnika je potrebno skrbno 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 lahko koristi uporaba aktivnega oglja. Pogosto je potrebno meriti serumske vrednosti elektrolitov in kreatinina. Če se pojavi hipotenzija, je potrebno bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti z nadomeščanjem soli in volumna krvi.

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 izpodriva 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, nanj pa se veže selektivno in dolgotrajno. Telmisartan nima afinitete do drugih receptorjev, AT2 niti do drugih manj raziskanih receptorjev AT. Funkcija teh receptorjev ni znana, kakor tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega vrednosti telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša vrednosti 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 praviloma ne poslabša neželenih učinkov, ki jih 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 antihipertenzivni učinek postopno zaznamo v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže v 4 do 8 tednih po začetku zdravljenja, med dolgotrajnim zdravljenjem ostaja nespremenjeno.

Ambulantna merjenja krvnega tlaka so pokazala, da antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila in tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom. Enakomernost trajanja učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom, po vnosu odmerkov po 40 in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati preskušanj nakazujejo povezavo med odmerkom in časom, v katerem se povrnejo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka na izhodiščne vrednosti. Za diastolični krvni tlak si ti podatki nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje tako sistolični kot diastolični krvni tlak, ne vpliva pa na srčni utrip. Prispevek diuretičnega in natriuretičnega učinka zdravila k hipotenzivnemu učinku 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 prekinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na izhodiščne vrednosti pred zdravljenjem brez pojavnosti povratne hipertenzije.

Pogostnost suhega kašlja je bila pri bolnikih, zdravljenih 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 srčno-žilnih bolezni

V študiji **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčno-žilne dogodke 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 širok prerez bolnikov s tveganjem za pojav srčno-žilnih dogodkov.

Bolnike so naključno razdelili v eno od naslednjih skupin: telmisartan po 80 mg (n = 8.542), ramipril po 10 mg (n = 8.576) ali kombinacija telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg (n = 8.502) in jih spremljali srednje opazovalno obdobje, ki je trajalo 4,5 let.

Telmisartan je podobno kot ramipril zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, miokardni infarkt in možgansko kap brez smrtnega izida 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, sestavljenem iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, miokardnega infarkta in možganske kapi brez smrtnega izida [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 **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation 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 študiji ONTARGET, in sicer so zdravili bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE. Prva skupina je jemala telmisartan po 80 mg ($n = 2.954$), druga pa placebo ($n = 2.972$), v obeh primerih dodatno ob standardnem zdravljenju. Srednje trajanje spremljanja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, miokardni infarkt in možganska kap brez smrtnega izida ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščenja) se statistično ni 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 srčno-žilnega dogodka, miokardni infarkt in možgansko kap brez smrtnega izida [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)], medtem ko korist pri srčno-žilni 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. Srčno-žilna 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 uporaba kombinacije telmisartana in ramiprila ni priporočljiva.

V preskušanju PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) se je pri bolnikih, starih 50 let in več, 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 sepse s smrtnim izidom [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

Varnosti in učinkovitosti zdravila Telmisartan Mylan pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let niso preučevali.

V 4-tedenski študiji so preučevali učinke dveh odmerkov telmisartana na znižanje krvnega tlaka pri 76 hipertenzivnih bolnikih, s prekomerno telesno maso, starih od 6 do 18 let (telesna masa > 20 kg in > 120 kg, povprečna telesna masa 74,6 kg), ki so jemali 1 mg/kg telmisartana (zdravljenih $n = 29$) ali 2 mg/kg telmisartana (zdravljenih $n = 31$). Ob vključitvi v študijo prisotnosti sekundarne hipertenzije niso preučevali. Pri nekaterih preiskovanih bolnikih so pri zdravljenju hipertenzije uporabili višje odmerke od priporočenih za populacijo odraslih bolnikov, primerljivi dnevni odmerku 60 mg, preučevanem pri odraslih. Po prilagoditvi odmerka glede na starostno skupino so bile povprečne spremembe, odvisne od odmerka, kot sledi: SKT glede na izhodišče (primarni opazovani dogodek): $-14,5$ (1.7) mm Hg (2 mg/kg) in $-9,7$ (1.7) mm Hg (1 mg/kg) in 6,0 (2.4) mm Hg (placebo). Prilagojene spremembe DKT glede na izhodišče: $-8,4$ (1.5) mm Hg, (2 mg/kg), $-4,5$ (1.6) mm Hg (1 mg/kg) in $-3,5$ (2.1) mm Hg (placebo). V študiji bolnikov, starih od 6 do 18 let, so bili rezultati o varnosti na splošno podobni rezultatom pri odraslih. Varnosti dolgotrajnega zdravljenja s telmisartanom pri otrocih in mladostnikih niso preučevali.

Povečanja števila eozinofilcev, o katerem so poročali v populaciji pediatričnih bolnikov, niso opazili pri odraslih, zato ni mogoče oceniti njegove klinične pomembnosti in relevantnosti.

Na osnovi omenjenih kliničnih podatkov ni mogoče podati zaključkov glede učinkovitosti in varnosti telmisartana v populaciji hipertenzivnih pediatričnih bolnikov.

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 s hrano ali brez nje 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, 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 populacije

Pediatrična populacija

V štiri tedenski farmakokinetični študiji so pri 57 hipertenzivnih bolnikih, starih od 6 do 18 let, ocenjevali farmakokinetiko dveh odmerkov in sicer po zaužitju 1 mg/kg ali 2 mg/kg telmisartana (sekundarni opazovani dogodek). Farmakokinetični cilji so vključevali: določitev koncentracije telmisartana v stanju dinamičnega ravnovesja pri otrocih in adolescentih in preučevanje starostno pogojenih razlik. Čeprav je bila študija premajhna za smiselno oceno farmakokinetike pri otrocih, mlajših od 12 let, so bili rezultati na splošno skladni z izsledki pri odraslih in potrjujejo nelinearnost kinetike telmisartana, še posebej za C_{max} .

Spol

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

Starejše osebe

Farmakokinetika telmisartana se pri starostnikih in bolnikih, mlajših od 65 let 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 ni mogoče 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 terapevtskem 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

magnezijev stearat
povidon (K-30)
meglumin
natrijev hidroksid
manitol (SD200) (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE plastenka s polipropilensko zaporko.

Velikosti pakiranja: po 56, 60, 84, 90, 98, 280, 500, 1000 tablet.

OPA/Al/PVC/aluminijevi pretisni omoti v škatli.

Velikosti pakiranja: po 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tablet. Koledarsko pakiranje 28 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Generics [UK] Ltd.,
Station Close, Potters Bar,
Hertfordshire, EN6 1TL,
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-24/12 (40 mg)

5363-I-25/12 (80 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.05.2014