

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Telmark 20 mg filmdragerade tabletter

Telmark 40 mg filmdragerade tabletter

Telmark 80 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

20 mg:

Varje tablett innehåller 20 mg telmisartan.

Hjälpämnen med känd effekt: 108,675 mg laktos (som laktosmonohydrat)

40 mg:

Varje tablett innehåller 40mg telmisartan.

Hjälpämnen med känd effekt: 217,35 mg laktos (som laktosmonohydrat)

80 mg:

Varje tablett innehåller 80mg telmisartan.

Hjälpämnen med känd effekt: 434,70 mg laktos (som laktosmonohydrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

20 mg: Gul cirkelformad filmdragerad tablett märkt med "20" på ena sidan och "T" på den andra sidan.

40 mg: Gul kapselformad filmdragerad tablett märkt med "40" på ena sidan och "T" på den andra sidan.

80 mg: Gul kapselformad filmdragerad tablett märkt med "80" på ena sidan och "T" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hypertoni

Behandling av essentiell hypertoni hos vuxna.

Kardiovaskulär prevention

Reduktion av kardiovaskulär morbiditet hos vuxna med:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling av essentiell hypertoni:

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

Kardiovaskulär prevention:

Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång per dag. Det är inte känt om lägre doser än 80 mg telmisartan är effektiva beträffande reduktion av kardiovaskulär morbiditet. När behandling med telmisartan för att reducera den kardiovaskulära morbiditeten påbörjas, rekommenderas noggrann uppföljning av blodtrycket och justering av läkemedel som sänker blodtrycket kan behövas.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten är begränsad för patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys. En lägre startdos på 20 mg rekommenderas för dessa patienter (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering krävs för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Telmisartan elimineras inte från blodet vid hemofiltration och är inte dialyserbart.

Nedsatt leverfunktion

Telmark är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen ej överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Telmisartan tabletter är avsedda för oral administrering en gång dagligen och bör sväljas hela med vätska, med eller utan föda.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Telmisartan bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tableternas hygroskopiska egenskaper. Tabletterna bör tas ur blistret strax före administrering (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Gallvägsobstruktion
- Svår leverinsufficiens

Samtidig användning av Telmark och produkter som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

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

Nedsatt leverfunktion

Telmark ska inte ges till patienter med gallstas, gallvägsobstruktion eller svår nedsättning av leverfunktionen (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha reducerat hepatiskt clearance för telmisartan. Telmark ska användas med försiktighet till patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion.

Renovaskulär hypertension

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

Njurinsufficiens och njurtransplantation

När Telmark används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden uppföljning av kalium- och kreatinin-nivåerna i serum. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Telmark till patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Telmisartan elimineras inte från blodet vid hemofiltration och är inte dialyserbart.

Patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi

Symtomgivande hypotoni, särskilt efter den första dosen av Telmark, kan förekomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi pga höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med Telmark inleds. Hyponatremi och hypovolemi ska korrigeras före behandling med Telmark.

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

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

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

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

Andra tillstånd som stimulerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet

Hos patienter vars kårtonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteron-systemet (t ex patienter med svår hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos), har behandling med läkemedel som påverkar detta system, såsom telmisartan, förknippats med akut hypotoni, azotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njurinsufficiens (se avsnitt 4.8).

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensin-systemet. Behandling med telmisartan rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

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

Diabetespatienter som behandlas med insulin eller antidiabetika

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

Hyperkalemi

Behandling med läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan orsaka hyperkalemi. Hos äldre, patienter med njurinsufficiens, diabetespatienter, hos patienter som behandlas med läkemedel som ökar kaliumnivån och/eller med samtidiga händelser, kan hyperkalemi vara fatal. Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-systemet övervägs, ska nytta-risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorer för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, njurinsufficiens, ålder (>70 år)
- Samtidig användning av ett eller flera läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteron-systemet och/eller kaliumsupplement. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE- hämmare, angiotensin-II-receptorblockerare, NSAID-läkemedel (inkl. COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Samtidiga händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtinkompensation, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njurfunktionen (t ex infektionssjukdom), cellulärlös (t ex akut ischemi i arm eller ben, rhabdomyolys, långvarigt trauma).

Nivåerna av serumkalium bör följas noga hos riskpatienter (se avsnitt 4.5).

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda Telmark: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

Etniska skillnader

Telmisartan har liksom andra angiotensin-II-receptorblockerare mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos färgade än hos icke färgade, troligen pga av högre prevalens för låga reninnivåer hos färgade hypertoniker.

Ischemisk hjärtsjukdom

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

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlas med angiotensin II-receptorantagonister (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorantagonister. Om intestinalt angioödem diagnostiseras ska behandlingen med telmisartan avbrytas och lämplig monitorering påbörjas tills symtomen helt försvunnit.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Digoxin

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

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

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

Samtidig behandling rekommenderas inte

Kaliumsparande diuretika eller kaliumsupplement

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

Litium

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

Samtidig användning kräver försiktighet

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID (dvs acetylsalicylsyra i antiinflammatorisk dos, COX-2-hämmare och icke selektiva NSAID) kan minska den antihypertensiva effekten av angiotensin-II-receptorblockerare.

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

I en studie med samtidig tillförsel av telmisartan och ramipril ökade AUC_{0-24} och C_{max} av ramipril och ramiprilat upp till 2,5 gånger. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

Diuretika (tiazider eller loopdiuretika)

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

Att ta hänsyn till vid samtidig behandling

Andra antihypertensiva läkemedel

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

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare,

angiotensin II- receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

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

Kortikosteroider (systemisk tillförsel)

Minskad antihypertensiv effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

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

Amning

Eftersom ingen information angående användning av Telmark under amning finns, rekommenderas inte Telmark utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid framförande av fordon och användning av maskiner ska man ta hänsyn till att antihypertensiva läkemedel, såsom Telmark, kan orsaka synkope och yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Biverkningar som listas nedan har rapporterats från kontrollerade kliniska studier hos patienter som behandlas med telmisartan för hypertension och från rapporter efter att läkemedlet godkänts för försäljning. Listan omfattar också allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till utsättning av behandlingen i tre kliniska långtidsstudier som inkluderade 21 642 patienter som behandlades med telmisartan i upp till sex år för reduktion av kardiovaskulär morbiditet.

Lista av biverkningar i tabellform

Biverkningarna har sorterats enligt frekvens i följande kategorier:

mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Mindre vanliga:	Urinvägsinfektioner, cystit, övre luftvägsinfektioner inklusive faryngit och sinuit
Sällsynta:	Sepsis även med fatal utgång ¹

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga:	Anemi
Sällsynta:	Eosinofili, trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta:	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet
------------	---------------------------------------

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Hyperkalemi
Sällsynta:	Hypoglykemi (hos diabetespatienter), hyponatremi

Psykiska störningar

Mindre vanliga:	Sömnlöshet, depression
Sällsynta:	Ångest

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga:	Synkope, yrsel
Sällsynta:	Somnolens

Ögon

Sällsynta:	Synnedsättning
------------	----------------

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	Yrsel
-----------------	-------

Hjärtat

Mindre vanliga:	Bradykardi
Sällsynta:	Takykardi

Blodkärl

Mindre vanliga:	Hypertension ² ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom ⁴
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga:	Magsmärta, diarré, dyspepsi, gasbildning, kräkningar
Sällsynta:	Muntorrhet, bukobehag, förändrad smakupplevelse (dysgeusi)
Lever och gallvägar	
Sällsynta:	Avvikande leverfunktion/leversjukdom ³
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga:	Pruritus, hyperhidros, hudutslag
Sällsynta:	Angiödem (inklusive fatal utgång), eksem, erythem, urtikaria, hudutslag pga läkemedel, toxiska utslag
Muskoskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	Ryggsmärter (t ex sciatica), muskelkramp, myalgi
Sällsynta:	Artralgi, smärta i extremiteterna, smärta i senor (symtom som liknar seninflammation)
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga:	Nedsatt njurfunktion (inklusive akut njurskada)
Allmänna symtom och eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga:	Bröstsmärter, asteni (svaghet)
Sällsynta:	Influensaliknande sjukdom
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Ökat kreatinin i blodet
Sällsynta:	Minskat hemoglobin, ökad urinsyra, ökade leverenzymmer, ökat kreatiningfosfokinas i blod

1, 2, 3, 4: för ytterligare beskrivning, se stycket Beskrivning av vissa biverkningar.

Beskrivning av vissa biverkningar

Sepsis

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

Hypotension

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

Avvikande leverfunktion/leversjukdom

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

Interstitiell lungsjukdom

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

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats efter användning av angiotensin II-receptorantagonister (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns begränsad information beträffande överdosering hos människa.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-receptorblockerare (ARBs), rena, ATC-kod: C09CA07

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av essentiell hypertoni

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

behandlingsstart och den bibehålles under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår oförändrad under 24 timmar efter dosering. Detta har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar under de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas även av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde ligger över 80 % efter intag av 40 - 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier.

Det finns ett samband mellan telmisartan-dosen och den tid det tar för det systoliska blodtrycket (SBT) att återgå till nivån före behandling. Ett sådant samband finns ej visat för det diastoliska blodtrycket (DBT).

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

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

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

Kardiovaskulär prevention

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämförde effekten av telmisartan, ramipril och kombinationen av telmisartan och ramipril på kardiovaskulära parametrar hos 25 620 patienter 55 år eller äldre med anamnes på kranskärslssjukdom, stroke, TIA, perifer vaskulär sjukdom eller typ 2 diabetes mellitus med tecken på organskada i målorganet (t ex retinopati, vänsterkammarhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), dvs en population med risk för kardiovaskulära händelser.

Patienterna randomiserades till en av de tre behandlingsgrupperna: telmisartan 80 mg (n= 8 542), ramipril 10 mg (n= 8 576) eller kombinationen av telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n= 8 502) och följdes upp under i genomsnitt 4,5 år.

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

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

I **TRANSCEND**-studien randomiserades patienter som inte tolererade ACE-hämmare, men med i övrigt samma inklusionskriterier som i ONTARGET till telmisartan 80 mg (n= 2 954) eller placebo (n= 2 972), båda som tillägg till standardbehandling. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4 år och 8 månader. Ingen statistisk skillnad i incidensen av primär kombinerad endpoint (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning pga hjärtsvikt) noterades [15,7% i telmisartangruppen och 17,0% i placebogruppen med en riskkvot på 0,92 (95% konfidensintervall 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Studien visade en fördel för telmisartan jämfört med placebo med avseende

på förhandsdefinierad sekundär kombinerad endpoint med kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,87 (95% konfidensintervall 0,76 – 1,00, $p = 0,048$)]. Det fanns inga tecken på vinster beträffande kardiovaskulär mortalitet (riskkvot 1,03, 95% konfidensintervall 0,85 – 1,24).

Hosta och angioödem förekom mer sällan hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotension rapporterades oftare med telmisartan.

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

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) inkluderande patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (96 % konfidensintervall 1,00 – 2,06)]; incidensen fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter på placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % konfidensintervall 1,14 – 3,76)]. Den observerade ökningen i förekomst av sepsis som var relaterad till användning av telmisartan kan antingen vara en tillfällighet eller ha samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. För mer detaljerad information, se ovan under rubriken Kardiovaskulär prevention. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

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

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

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Telmark hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts.

Den blodtryckssänkande effekten av två doser telmisartan utvärderades i hypertensiva kraftigt överviktiga patienter i åldern 6 till <18 år (kroppsvikt ≥ 20 kg och ≤ 120 kg, medel 74,6 kg) efter intag av telmisartan 1 mg/kg ($n=29$ behandlade) eller 2 mg/kg ($n=31$ behandlade) under en 4-veckors behandlingsperiod. Vid inklusion var förekomst av sekundär hypertoni inte undersökt. Hos några av de undersökta patienterna var de använda doserna högre än vad som rekommenderas för behandling av hypertoni i vuxenpopulationen, med en daglig dos jämförbar med 160 mg, vilket har testats hos vuxna. Efter justering för effekten av ålder var genomsnittlig sänkning av systoliskt blodtryck från baslinjen (primärvariabel) -14,5 (1,7) mm Hg i gruppen som fick 2 mg telmisartan/kg, -9,7 (1,7) mm

Hg i gruppen som fick 1 mg telmisartan/kg och -6,0 (2,4) i placebogruppen. Förändringen från baslinjen för det justerade diastoliska blodtrycket var -8,5 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mmHG respektive -3,5 (2,1) mm Hg. Förändringen var dosberoende. Säkerhetsdata från den aktuella studien, med patienter i åldern 6 till <18 år, föreföll generellt jämförbara med vad som observerats hos vuxna. Säkerheten vid långtidsbehandling med telmisartan hos barn och ungdomar utvärderades inte. En ökning i eosinofiler, vilket inte har rapporterats för vuxna, rapporterades i den aktuella patientpopulationen. Dess kliniska signifikans och relevans är okänd. Utifrån dessa kliniska data går det inte att dra några slutsatser avseende effekt och säkerhet för telmisartan hos hypertensiva pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av telmisartan sker snabbt även om den absorberade mängden varierar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten för telmisartan är omkring 50%. När telmisartan intas med föda varierar minskningen i ytan under plasmakonzentrations-tid-kurvan ($AUC_{0-\infty}$) för telmisartan från ca 6% (40 mg) till ca 19% (160 mg). Tre timmar efter dosering är plasmakonzentrationsen likartad vare sig telmisartan intagits med eller utan föda.

Linjäritet/Icke-linjäritet

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

Distribution

Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner (>99,5%), framförallt albumin och alfa-1-glykoprotein. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state (V_{dss}) är ungefär 500 l.

Metabolism

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

Eliminering

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

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

Pediatrik population

Farmakokinetiken för två olika doser telmisartan utvärderades som sekundärt syfte hos hypertensiva patienter (n=57) i åldern 6 till <18 år efter intag av telmisartan 1 mg/kg eller 2 mg/kg under en fyraveckors behandlingsperiod. Farmakokinetiska variabler inkluderade bestämning av telmisartan-steadystate hos barn och ungdomar och undersökning av åldersrelaterade skillnader. Även om studien var för liten för en meningsfull utvärdering av farmakokinetiken hos barn under 12 års ålder, är resultaten generellt i överensstämmelse med resultaten hos vuxna och bekräftar telmisartans icke-linjäritet, framförallt för C_{max} .

Genus

Skillnader i plasmakonzentrationser har observerats; C_{max} och AUC är ungefär 3 respektive 2 gånger

högre hos kvinnor än hos män.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

Inga effekter av telmisartan på fertilitet hos hanar och honor observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumhydroxid
Povidon (K 25)
Meglumin
Laktosmonohydrat
Krospovidon
Gul järnoxid (E172)
Magnesiumstearat

Filmdragering:
Hypromellose

Titandioxid (E171)
Makrogol-400
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/aluminium-blister – kall formbar aluminiumfolie och hårdhärdad aluminiumfolie.

Förpackningsstorlekar: Blisterförpackning med 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 eller 98 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Telmisartan bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tabletternas hygroskopiska egenskaper.
Tabletterna bör endast tas ur blistret strax före administrering.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31, 82194 Gröbenzell,
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Telmark 20 mg: 56363
Telmark 40 mg: 56364
Telmark 80 mg: 56365

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-09-12
Datum för förnyat godkännande: 2022-07-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-05