

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telmisartan AmaroX 20 mg tabletter
Telmisartan AmaroX 40 mg tabletter
Telmisartan AmaroX 80 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Telmisartan AmaroX 20 mg tabletter
Varje tablett innehåller 20 mg telmisartan.

Telmisartan AmaroX 40 mg tabletter
Varje tablett innehåller 40 mg telmisartan.

Telmisartan AmaroX 80 mg tabletter
Varje tablett innehåller 80 mg telmisartan.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Telmisartan AmaroX 20 mg tabletter
Vita till benvita, cirka 7,1 mm, runda, platta tabletter med fasad kant, präglade med 'H' på ena sidan och '162' på den andra sidan.

Telmisartan AmaroX 40 mg tabletter
Vita till benvita, cirka 12,1 x 5,9 mm, ovala, bikonvexa tabletter, präglade med 'H' på ena sidan och '163' på den andra sidan.

Telmisartan AmaroX 80 mg tabletter
Vita till benvita, cirka 16,3 x 8,0 mm, ovala, bikonvexa tabletter, präglade med 'H' på ena sidan och '164' 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 aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (tidigare kranskärlssjukdom, stroke eller perifer vaskulär sjukdom) eller
- typ 2-diabetes mellitus med dokumenterad målorganskada.

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 daglig dos på 20 mg. Hos patienter som inte uppnår målblodtrycket kan dosen telmisartan ökas till maximalt 80 mg en gång dagligen. 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). Alternativt kan telmisartan användas i kombination med ett tiaziddiuretikum t.ex. hydroklortiazid, som har visats ha en additiv blodtryckssänkande effekt tillsammans med telmisartan.

Kardiovaskulär prevention

Den rekommenderade dosen är 80 mg en gång dagligen. Det är inte känt om lägre doser än 80 mg telmisartan är effektiva för att reducera kardiovaskulär morbiditet.

När behandling med telmisartan för att reducera den kardiovaskulära morbiditeten påbörjas, rekommenderas noggrann övervakning av blodtrycket och vid behov kan justering av läkemedel som sänker blodtrycket behövas.

Äldre

Ingen justering av dosen är nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Erfarenheten är begränsad hos 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

Telmisartan är kontraindicerat hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3). Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion bör dosen inte överstiga 40 mg en gång dagligen (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för telmisartan för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

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

Att svälja tabletten hel säkerställer att läkemedlet fungerar som avsett, vilket ger både säkerhet och effektivitet.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet.

Telmisartan bör förvaras i det förslutna blistret på grund av tabletternas 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 leverfunktionsnedsättning

Samtidig användning av telmisartan och läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerat 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

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

Renovaskulär hypertoni

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

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

När telmisartan används till patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas regelbunden övervakning av kalium- och kreatininnivåerna i serum. Det finns ingen erfarenhet av behandling med telmisartan 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 telmisartan, kan uppkomma hos patienter med hyponatremi och/eller hypovolemi p.g.a. exempelvis höga doser diuretika, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Symtomen måste åtgärdas innan behandling med telmisartan inleds. Hyponatremi och hypovolemi ska korrigeras före behandling med telmisartan.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS via kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under frekvent, 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-aldosteronsystemet

Hos patienter vars kärklonus och njurfunktion huvudsakligen styrs av aktiviteten i renin-angiotensin-aldosteronsystemet (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, hyperazotemi, oliguri och i sällsynta fall akut njursvikt (se avsnitt 4.8).

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar generellt inte på antihypertensiva läkemedel som verkar genom hämning av renin-angiotensinsystemet. Användning av telmisartan rekommenderas därför inte.

Stenos i aorta- och mitralisklaffen, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande läkemedel bör försiktighet iaktas 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 uppkomma 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-aldosteronsystemet kan orsaka hyperkalemi.

Hos äldre, patienter med nedsatt njurfunktion, diabetespatienter, hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som ökar kaliumnivån och/eller med tillstötande händelser kan hyperkalemi vara fatal.

Innan samtidig användning av andra läkemedel som påverkar renin-angiotensinsystemet övervägs, ska nytta/risk-kvoten utvärderas.

De huvudsakliga riskfaktorer för hyperkalemi som bör beaktas är:

- Diabetes mellitus, nedsatt njurfunktion, ålder (> 70 år)
- Samtidig användning av ett eller flera läkemedel som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet och/eller kaliumtillskott. Läkemedel eller terapeutiska klasser av läkemedel som kan utlösa hyperkalemi är saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim.
- Tillstötande händelser, särskilt dehydrering, akut hjärtsvikt, metabolisk acidosis, försämrad njurfunktion, plötslig försämring av njurfunktionen (t.ex. infektionssjukdom), cellulär lys (t.ex. akut ischemi i arm eller ben, rabdomyolys, långvarigt trauma).

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

Etniska skillnader

Som observerats för ACE-hämmare har telmisartan och andra angiotensin II-receptorblockerare mindre uttalad blodtryckssänkande effekt hos färgade än hos icke-färgade, troligen p.g.a. högre prevalens av låga reninnivåer hos färgade personer med hypertoni.

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-receptorblockerare (se avsnitt 4.8). Dessa patienter uppvisade följande symtom: buksmärtor, illamående, kräkningar och diarré. Symtomen försvann efter utsättning av angiotensin II-receptorblockerare. 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 administrerades samtidigt med digoxin observerades öknings av medianvärdet för maximal plasmakoncentration (49%) samt för dalvärdeskoncentration (20 %) av digoxin. Vid insättning, justering eller utsättning av telmisartan ska digoxinnivåerna övervakas så att de bibehålls inom det terapeutiska området.

Liksom med andra läkemedel som verkar på renin-angiotensin-aldosteronsystemet 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, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID, inklusive selektiva COX-2-hämmare), heparin, immunsuppressiva läkemedel (ciklosporin eller takrolimus) och trimetoprim).

Uppkomsten av hyperkalemi är beroende av associerade 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-läkemedel leder till en lägre risk förutsatt att varningar och försiktighetsåtgärder följs noga.

Samtidig behandling rekommenderas inte.

Kaliumsparande diuretika eller kaliumtillskott

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

Litium

Reversibla öknings av litiumkoncentration i serum och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare och med angiotensin II-receptorblockerare, inklusive telmisartan. Om kombinationen är nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivåer i serum.

Samtidig användning kräver försiktighet.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel

NSAID-läkemedel (d.v.s. 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, inklusive eventuell 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 övervaka 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 hypotoni vid initiering av behandling med telmisartan.

Att ta hänsyn till vid samtidig behandling.

Andra antihypertensiva läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av telmisartan kan öka vid samtidig användning av andra antihypertensiva läkemedel.

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-

aldosteronsystemet (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 deras farmakologiska egenskaper kan följande läkemedel förväntas potentiera de hypotensiva effekterna av antihypertensiva läkemedel inklusive telmisartan: baklofen, amifostin. Dessutom kan ortostatisk hypotension förstärkas av alkohol, barbiturater, narkotiska eller 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 inga adekvata data från användningen av telmisartan till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Epidemiologiska data rörande risken för fosterskada efter exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, men 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 alternativa behandlingar 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 exponering för angiotensin II-receptorblockerare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för angiotensin II-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 hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Amning

Eftersom det saknas information om användning av telmisartan under amning, rekommenderas inte telmisartan utan alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil är att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Fertilitet

I prekliniska studier har inga effekter av telmisartan 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 telmisartan, kan orsaka synkope eller yrsel.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades med telmisartan var vanligen jämförbar med placebo (41,4 % jämfört med 43,9 %) i kontrollerade studier hos patienter som behandlades för hypertoni. Frekvensen av biverkningar var inte dosrelaterad och visade ingen korrelation med kön, ålder eller etnicitet. Säkerhetsprofilen för telmisartan hos patienter som behandlades för reduktion av kardiovaskulär morbiditet överensstämde med den hos hypertensiva patienter.

Biverkningar som listas nedan har samlats in från kontrollerade kliniska studier hos patienter som behandlats för hypertoni och från rapporter efter marknadsintroduktion. 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 över biverkningar i tabellform

Biverkningarna har sorterats under frekvensrubriker med följande konvention:

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 inklusive 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:	Synnedstättning
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga:	Yrsel
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Bradykardi
Sällsynta:	Takykardi
Blodkärl	
Mindre vanliga:	Hypotoni ² , ortostatisk hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Dyspné, hosta
Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom ⁴
Magtarmkanalen	
Mindre vanliga:	Magsmärtor, 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:	Angioödem (inklusive fatal utgång), eksem, erytem, urtikaria, läkemedelsutslag, toxiska hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga:	Ryggsmärtor (t.ex. ischias), 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:	Bröstsmärtor, asteni (svaghet)
Sällsynta:	Influensaliknande sjukdom
Undersökningar	
Mindre vanliga:	Ökat kreatinin i blod
Sällsynta:	Minskat hemoglobin, ökad urinsyra i blod, ökade leverenzymmer, ökat kreatinfosfokinas i blod

1, 2, 3, 4: för ytterligare beskrivning, se avsnittet ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Beskrivning av utvalda biverkningar

Sepsis

I ProFESS-studien observerades en ökad incidens av 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).

Hypotoni

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

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

Interstitiell lungsjukdom

Fall av interstitiell lungsjukdom som har ett tidsmässigt samband med intag av telmisartan har rapporterats efter marknadsintroduktion. Ett orsakssamband har dock inte fastställts.

Intestinalt angioödem

Intestinalt angioödem har rapporterats efter användning av angiotensin II-receptorblockerare (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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 symtomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magsköljning. Aktivt kol kan vara användbart vid behandling av överdosering. Serumelektrolyter och kreatinin ska övervakas 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 en oral aktiv och specifik angiotensin II-receptor-(typ AT₁)-blockerare. Telmisartan tränger med mycket hög affinitet bort angiotensin II från dess bindningsställe på AT₁-receptorsubtypen, som svarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan uppvisar ingen aktivitet som partiell agonist vid AT₁-receptorn. Telmisartan binds selektivt till AT₁-receptorn. Bindningen är långvarig. Telmisartan uppvisar ingen affinitet till andra receptorer, såsom AT₂ och andra sämre karakteriserade AT-receptorer. Den funktionella rollen för dessa receptorer är inte känd och inte heller effekten av deras eventuella överstimulering av angiotensin II, vars nivåer ökar med telmisartan. Telmisartan leder till minskade aldosteronnivåer. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och blockerar inte jonkanaler. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), vilket är det enzym som också bryter ner bradykinin. Således förväntas ingen potentiering av bradykininmedierade biverkningar.

Hos människa hämmar 80 mg telmisartan nästan helt 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 dosen telmisartan. Den maximala sänkningen av blodtrycket uppnås vanligtvis 4 till 8 veckor efter behandlingsstart och bibehålls under långtidsbehandling.

Den antihypertensiva effekten kvarstår konstant under 24 timmar efter dosering, vilket har visats med ambulatoriska blodtrycksmätningar, inkluderat de sista 4 timmarna före nästa dos. Detta bekräftas av att kvoten mellan högsta och lägsta blodtrycksvärde konsekvent ligger över 80 % efter intag av 40 och 80 mg telmisartan i placebokontrollerade kliniska studier. Det finns en tydlig trend mellan telmisartandosen och den tid det tar för det systoliska blodtrycket (SBT) att återgå till nivån före behandling. I detta avseende är data för det diastoliska blodtrycket (DBT) inkonsekventa.

Hos patienter med hypertoni sänker telmisartan både systoliskt och diastoliskt blodtryck utan att påverka pulsfrekvensen. 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 en period på flera dagar, utan några tecken på hastig blodtrycksstegring ("rebound hypertoni").

Incidensen av torrhosta var signifikant lägre hos patienter som behandlats med telmisartan jämfört med de som fick ACE-hämmare vid direkta jämförelser av de två antihypertensiva behandlingarna 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 kranskärlssjukdom, stroke, TIA, perifer vaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes mellitus med tecken på målorganskada (t.ex. retinopati, vänsterkammarhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri), d.v.s. 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 primärt kombinerat effektmått som bestod av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt. Incidensen av primärt effektmått var likartad i telmisartan- (16,7 %) och ramiprilgruppen (16,5 %). Riskkvoten för telmisartan jämfört med ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93-1,10, p (non-inferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Mortalitet oavsett orsak var 11,6 % resp. 11,8% hos patienter som behandlades med telmisartan respektive ramipril.

Telmisartan visade sig vara lika effektivt som ramipril beträffande på förhand definierat sekundärt kombinerat effektmått bestående av kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,99 (97,5 % KI 0,90-1,08, p (non-inferiority) = 0,0004]. Detta var primärt effektmått 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 statistiskt signifikant skillnad i incidensen av primärt kombinerat effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke eller sjukhusinläggning p.g.a. hjärtsvikt) noterades [15,7 % i telmisartangruppen och 17,0 % i placebogruppen med en riskkvot på 0,92 (95 % KI 0,81-1,05, p = 0,22)]. Studien visade en fördel för telmisartan jämfört med placebo beträffande på förhand definierat sekundärt kombinerat effektmått med kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt och icke-fatal stroke [0,87 (95 % KI 0,76-1,00, p = 0,048)]. Det fanns inga tecken på fördelar beträffande kardiovaskulär mortalitet (riskkvot 1,03, 95 % KI 0,85-1,24).

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

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

I studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS) med patienter 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens av sepsis med telmisartan jämfört med placebo, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (95 % KI 1,00-2,06)]; incidensen av fatal sepsis var förhöjd hos patienter som tog telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter som tog placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % KI 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 på kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för målorganskada. 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 fördelaktig effekt 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 aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Pediatrik population

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

Den blodtryckssänkande effekten av två doser telmisartan utvärderades hos 76 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 hos den vuxna populationen, med en daglig dos jämförbar med 160 mg, vilket har testats hos vuxna. Efter justering för effekten av åldersgrupp var genomsnittlig sänkning av systoliskt blodtryck från baslinjen (primärt mål) -14,5 (1,7) mmHg i gruppen som fick 2 mg telmisartan/kg, -9,7 (1,7) mmHg i gruppen som fick 1 mg telmisartan/kg och -6,0 (2,4) i placebogruppen. Förändringen från baslinjen för det justerade diastoliska blodtrycket var -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg respektive -3,5 (2,1) mmHg. Förändringen var dosberoende.

Säkerhetsdata från den aktuella studien, med patienter i åldern 6 till < 18 år föreföll generellt jämförbara med de som observerats hos vuxna. Säkerheten vid långtidsbehandling med telmisartan hos barn och ungdomar utvärderades inte.

En ökning av eosinofiler som rapporterades i den aktuella patientpopulationen har inte registrerats för vuxna. 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 plasmakoncentration-tid-kurvan ($AUC_{0-\infty}$) för telmisartan från ca 6 % (40 mg) till ca 19 % (160 mg). Tre timmar efter administrering är plasmakoncentrationen likartad oavsett om 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 till glukuroniden av modersubstansen. Konjugatet har inte uppvisat någon farmakologisk aktivitet.

Eliminering

Telmisartan uppvisar biexponentiell nedbrytningskinetik med en terminal halveringstid för elimineringen på > 20 timmar. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) samt i mindre utsträckning, ytan under plasmakoncentration-tid-kurvan (AUC) ökar oproportionellt med dos. Det finns inga tecken på kliniskt relevant ackumulering när telmisartan tas i rekommenderad dos. Plasmakoncentrationen var högre hos kvinnor än män, men detta hade ingen relevant inverkan på effekten.

Efter oral (och intravenös) administrering utsöndras 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 1 000 ml/min) jämfört med det hepatiska blodflödet (ca 1 500 ml/min).

Pediatrik population

Farmakokinetiken för två doser av telmisartan utvärderades som sekundärt mål 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 mål inkluderade bestämning av steady state för telmisartan 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 $C_{\max}$.

Kön

Skillnader i plasmakoncentrationer 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 nedsatt njurfunktion som behandlas med dialys. Telmisartan är högradigt bundet till plasmaproteiner hos patienter med nedsatt njurfunktion och kan inte elimineras genom dialys. Halveringstiden för elimineringsfasen förändras inte hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I prekliniska säkerhetsstudier orsakade doser som motsvarade exponering jämförbar med den i det kliniskt terapeutiska området en minskning av röda blodkroppsp parametrar (erytrocyter, hemoglobin,

hematokrit), förändringar av renal hemodynamik (ökat urea och kreatinin) samt ökat serumkalium hos normotensiva djur. Hos hund sågs renal tubulär dilatation och atrofi. 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 oral koksaltlösning.

Hos båda arterna sågs ökad reninaktivitet i plasma och hypertrofi/hyperplasi av renala juxtaglomerulära celler. Dessa förändringar, som också är en klasseffekt 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 fördröjd ögonöppning.

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

Mannitol
Natriumhydroxid
Meglumin
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC//Alu blisterförpackning: Tabletterna kommer att förpackas i blisterförpackningen, blisterförpackningen kommer att förpackas i blisterkartong tillsammans med bipacksedeln.

Förpackningsstorlekar
20 mg: 28, 30 och 98 tabletter.
40 mg: 28, 56, 98 och 100 tabletter.
80 mg: 28, 56, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 67842
40 mg: 67843
80 mg: 67844

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-07-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-07-06