

1. IME ZDRAVILA

Tolura 80 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 299,7 mg sorbitola (E420) in 114 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

80 mg: bele do skoraj bele, izbočene tablete v obliki kapsule.

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 ali 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. Ko presojamo o povečanju odmerka, moramo upoštevati, da doseže zdravilo največji antihipertenzivni učinek večinoma štiri do osem tednov 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 priporočeno natančno spremljanje krvnega tlaka in, če je potrebno, prilagoditev zdravljenja z zdravili,

ki znižujejo krvni tlak.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Izkušenj z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo je malo. Pri teh bolnikih priporočamo nižji začetni odmerek 20 mg (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Tolura je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Odmerek za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro ne sme biti večji od 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

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

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Telmisartan tablete se jemljejo peroralno enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Telmisartan je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so tablete higroskopične. Tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

Tablet zdravila Tolura ni mogoče razdeliti, zato niso primerne za bolnike, ki potrebujejo odmerek 20 mg telmisartana za zdravljenje hipertenzije ali za bolnike s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Za te bolnike je na voljo enakovredno zdravilo z enako učinkovino.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na 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 zdravila Tolura in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Pri potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Okvarjeno jetrno delovanje

Telmisartana ne dajemo bolnikom s holestazo, obolenji z zaporo žolčevoda ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan izloča pretežno z žolčem. Pri bolnikih z naštetimi obolenji se lahko jetrni očistek telmisartana zmanjša. Bolnikom z zmerno hudo do hudo jetrno okvaro je treba telmisartan dajati previdno.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in ledvični presadek

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

Znotrajžilna hipovolemija

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

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvično delovanje pretežno odvisna od delovanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi z zožitvijo ledvične arterije), zdravljenje z drugimi zdravili, ki delujejo na ta sistem, kot je telmisartan, povezujejo z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni hiperaldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki zavirajo reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, zato zdravljenja teh bolnikov s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

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

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

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo.

Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in bolnike z ledvičnim odpovedovanjem ali s sladkorno boleznijo, za vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko zvišajo raven kalija, ali za bolnike s sočasnimi dogodki.

Preden se bomo odločili za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

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

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

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

Sorbitol

To zdravilo vsebuje 299,7 mg sorbitola v eni tableti.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Razlike med etničnimi skupinami

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

Drugo

Tako kot velja za vse antihipertenzive, lahko preveliko znižanje krvnega tlaka tudi 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

Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Telmisartan lahko tako kot druga zdravila, ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-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 2/, heparin, imunosupresivi /ciklosporin ali takrolimus/ in trimetoprim).

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

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijevi nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, med katere spada tudi telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijevi nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno zvišajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev ACE ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

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

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo dajati previdno, še zlasti starejšim bolnikom. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih presledkih med njim pa priporočamo spremljanje ledvičnega delovanja.

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

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

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

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Drugi antihipertenzivi

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek telmisartana.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravili, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin.

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi še poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov

angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da lahko antihipertenzivno zdravljenje, na primer z zdravilom Tolura, včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostost neželenih dogodkov podobna pri telmisartanu in placebo (41,4 % v primerjavi s 43,9 %). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Varnostni profil telmisartana je bil pri bolnikih, ki so zdravilo jemali za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

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

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostost po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

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

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni: okužba sečil, tudi cistitis, okužba zgornjih dihal, tudi faringitis in sinuzitis
Redki: sepsa, tudi z usodnim 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 bolnikih s sladkorno boleznijo)

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 pljučna bolezen⁴

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, izpuščaji

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: bolečina v hrbtu (npr. išias), mišični krči, mialgija
Redki: artralgija, 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: zvišana raven kreatinina v krvi
Redki: znižana raven hemoglobina, zvišana raven sečne kisline v krvi, zvišana raven jetrnih encimov, zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi

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

Opis izbranih neželenih reakcij

Sepsa

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

Hipotenzija

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

Nenormalno jetrno delovanje/jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Intersticijska pljučna bolezen

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

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 **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo malo podatkov.

Simptomi

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

Zdravljenje

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

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 spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana kot tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, ki jih povzroča bradikinin.

Odmerek po 80 mg telmisartana pri človeku skoraj povsem zaustavi zviševanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih po vnosu odmerkov po 40 mg in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati raziskav kažejo na povezanost med odmerkom in časom, v katerem se v telesu vzpostavijo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Podatki za diastolični krvni tlak si nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Ali diuretični in natriuretični učinek zdravila vpliva na hipotenzivni učinek, še ni podrobneje raziskano. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preizkušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

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

Pogostost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce ACE. To dokazujejo rezultati kliničnih preizkušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

V študiji **ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)** so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčno-žilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, TIA, periferno žilno bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 hkrati s potrjeno okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo) in predstavljajo širok prerez bolnikov s srčno-žilnim tveganjem.

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 4,5 leta.

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

Telmisartan je bil podobno učinkovit kot ramipril pri vnaprej opredeljenem sekundarnem opazovanem dogodku, sestavljenem iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodne miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi [0,99 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,90 - 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], ki je bil primarni opazovani dogodek v referenčni študiji HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), v kateri so proučevali učinek ramiprila v primerjavi s placebom.

V študijo TRANSCEND so bolnike razvrstili po metodi naključne izbire na podlagi podobnih vključitvenih meril, kot so jih uporabili v 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 sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) se ni statistično pomembno razlikovala [15,7 % v skupinah s telmisartanom in 17,0 % v skupinah s placebom ob razmerju tveganja 0,92 (95-odstotni interval zaupanja 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom glede na vnaprej opredeljeni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 - 1,00, p = 0,048)], medtem ko korist pri 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 uporabe kombinacije

telmisartana in ramiprila ne priporočajo.

V preizkušanju 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 od 1,00 do 2,06). Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse (RR 2,07 /95-odstotni interval zaupanja od 1,14 do 3,76/). Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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

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

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana AUC predvidoma ne zmanjša terapevtične učinkovitosti.

Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja plazemska koncentracija (C_{max}) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih, ki so večji od 40 mg, povečujeta nesorazmerno.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem na albumin in kisli glikoprotein alfa₁. Povprečni 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, ki je večja od 20 ur. C_{max} in, nekoliko manj, AUC se povečujeta nesorazmerno glede na odmere.

Raziskave 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 manj kot 1 % odmerka. Skupni plazemski očistek (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

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

Spol

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

Starejši

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

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro se je plazemska koncentracija podvojila, pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, pa so izmerili manjše plazemske koncentracije. Pri bolnikih z ledvično okvaro se telmisartan obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100-odstotno 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 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 ACE 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 spadajo zaviralci ACE in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon (K30)
meglumin
natrijev hidroksid
laktoza monohidrat
sorbitol (E420)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC Al): 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 in 100 tablet (en pretisni omot vsebuje 7 ali 10 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

14 tablet: EU/1/10/632/015

28 tablet: EU/1/10/632/016

30 tablet: EU/1/10/632/017

56 tablet: EU/1/10/632/018

84 tablet: EU/1/10/632/019

90 tablet: EU/1/10/632/020

98 tablet: EU/1/10/632/021

100 tablet: EU/1/10/632/024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. junij 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 19. marec 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.