

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/25 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 80 mg telmisartaania ja 25 mg hydroklooritiatsidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 99,7 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Halkaisija noin 12 mm.

Pyöreä, valkoinen ja keltainen kaksikerroksinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalisen hypertension hoito.

Kiinteä annosyhdistelmä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion (80 mg telmisartaania/25 mg hydroklooritiatsidia) on tarkoitettu aikuisille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg –valmistetta (80 mg telmisartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia) tai aikuisille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion on tarkoitettu potilaille, joiden verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan käyttämällä pelkästään telmisartaania. Yhdistelmävalmisteen komponenttien yksilöllistä annossätöä erikseen suositellaan ennen siirtymistä kiinteään kombinaatioon. Suoraa siirtymistä monoterapiasta kiinteään kombinaatioon voidaan harkita, jos se on kliinisesti perusteltua.

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/25 mg voidaan antaa kerran päivässä potilaille, joiden verenpaine ei ole riittävästi hallinnassa Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg -valmisteella tai potilaille joiden verenpainetta on aiemmin hoidettu antamalla telmisartaania ja hydroklooritiatsidia erikseen.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion –valmistetta on myös saatavana 40 mg/12,5 mg ja 80 mg/12,5 mg vahvuksina.

Munuaisten vajaatoiminta

Säännöllistä munuaistoiminnan tarkkailua suositellaan. (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, annostus ei saa ylittää yhtä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 40 mg/12,5 mg -tablettia vuorokaudessa. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion ei ole tarkoitettu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tiatsideja tulee käyttää varoen potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Läkkäät

Annosta ei tarvitse säätää.

Pediatriset potilaat

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta nesteen kera, ruoan kanssa tai ilman.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletteja säilytetään suljetussa lämpötilavakautetussa tablettien kosteutta sitovan ominaisuuden vuoksi. Tabletit otetaan lämpötilavakautetusta juuri ennen annostelua (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille (hydroklooritiatsidi on sulfonamidijohdos)
- Raskauden toinen ja kolmas kolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Kolestaasi ja sappiteitä tukkeuttava sairaus
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min)
- Vaikeasti hoidettava hypokalemia, hyperkalsemia

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos angiotensiini II -reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanaikin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Heikentynyt maksan toiminta

Telmisartaania/hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on kolestaasi, sappiteitä tukkeuttava sairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), koska telmisartaani poistuu pääasiassa sappinesteen välityksellä. Näillä potilailla telmisartaanin maksapuhdistuman voidaan olettaa olevan

alentunut.

Lisäksi telmisartaania/hydroklooritiatsidia pitää käyttää varoen potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska pienet neste- ja elektrolyytitasapainon muutokset saattavat nopeuttaa maksakooman ilmenemistä. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä maksan vajaatoimintapotilaille ei ole kliinistä kokemusta.

Renovaskulaarinen hypertensio

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän toimintaan vaikuttavat lääkkeet voivat lisätä vaikean hypotension ja munuaisen vajaatoiminnan riskiä potilailla, joilla on molemminpuolinen munuaisvaltimoiden tai ainoan toimivan munuaisen valtimon ahtauma.

Munuaisten vajaatoiminta ja munuaisen siirto

Telmisartaania/hydroklooritiatsidia ei saa käyttää, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) (ks. kohta 4.3). Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joille on äskettäin tehty munuaissiirto, ei ole kokemusta.

Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, on vähän kokemusta. Siksi suositellaan seerumin kalium-, kreatiniini- ja virtsahappopitoisuuksien säännöllistä seurantaa. Tiatsididiureetteihin liittyvää atsotemiaa saattaa esiintyä potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt.

Hypovolemia

Voimakasta verenpaineen laskua (symptomaattinen hypotensio) saattaa esiintyä erityisesti ensimmäisen annoksen jälkeen potilailla, joilla on voimakkaan diureettihoidon, ruokavalion suolarajoituksen, ripulin tai oksentelun aiheuttama natrium- ja/tai nestevajaus. Nämä tilat pitää korjata ennen telmisartaani-/hydroklooritiatsidihoidon aloittamista.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Muut tilat, joissa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä on aktivoitunut

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käyttö voi aiheuttaa äkillisen hypotension, hyperatsotemian, oligurian tai harvoin akuutin munuaisten vajaatoiminnan potilailla, joiden verisuonitonius ja munuaistoiminta ovat riippuvaisia pääasiallisesti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta (esim. potilaat, joilla on vaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai taustalla oleva munuaistauti, munuaisvaltimon ahtauma mukaan lukien) (ks. kohta 4.8).

Primaarinen aldosteronismi

Potilailla, joilla on primaarinen aldosteronismi, ei yleensä saada hoitovastetta reniini-angiotensiinijärjestelmän toimintaa estävillä verenpainelääkkeillä. Tämän vuoksi telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä ei suositella.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma, obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia

Kuten muidenkin vasodilataattorien yhteydessä, erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aortta- ja mitraaliläpän ahtauma tai obstruktiivinen hypertrofinen kardiomyopatia.

Metaboliset ja endokriiniset vaikutukset

Tiatsidihoito saattaa heikentää glukoosinsietoa, kun taas insuliinia tai diabeteslääkkeitä ja telmisartaania käyttävillä diabetespotilailla saattaa esiintyä hypoglykemiaa. Tämän vuoksi näille potilaille sopivaa verensokeriarvojen seurantaan pitää harkita. Insuliinin tai diabeteslääkkeiden annoksen säätö saattaa olla tarpeen. Piilevä diabetes mellitus voi puhjeta tiatsidihoidon aikana.

Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen kohoamista on havaittu tiatsidihoidon yhteydessä. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen sisältämä 12,5 mg:n annos vaikutti arvoihin kuitenkin vain vähän tai ei lainkaan. Joillakin potilailla saattaa esiintyä hyperurikemiaa tai kehittyä kihti tiatsidihoidon aikana.

Elektrolyyttitasapainon häiriöt

Kuten kaikilla diureettihoitoa saavilla potilailla, seerumin elektrolyyttien tarkistus tulisi tehdä asianmukaisin väliajoin.

Tiatsidit, hydroklooritiatsidi mukaan lukien, voivat aiheuttaa neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöitä (hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi mukaan lukien). Neste- tai elektrolyyttitasapainon häiriöstä varoittavia oireita ovat suun kuivuminen, jano, heikkous, letargia, uneliaisuus, levottomuus, lihaskipu tai -kouristukset, lihasheikkous, hypotensio, oliguria, takykardia ja ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi tai oksentelu (ks. kohta 4.8).

- Hypokalemia

Vaikka tiatsididiureettien käytön yhteydessä voi kehittyä hypokalemia, telmisartaanin samanaikainen käyttö voi vähentää diureettien aiheuttamaa hypokalemiaa. Hypokalemian riski on suurempi potilailla, joilla on maksakirroosi, voimakas diureesi, riittämätön elektrolyyttien saanti suun kautta tai samanaikainen kortikosteroidi- tai adrenokortikotrooppinen hormonihoito (ACTH) (ks. kohta 4.5).

- Hyperkalemia

Toisaalta lääkevalmisteen telmisartaanikomponentti antagonisoi angiotensiini II (AT₁)-reseptoreja, joten hyperkalemiaa saattaa esiintyä. Kliinisesti merkittävää hyperkalemiaa ei ole todettu telmisartaanilla/hydroklooritiatsidilla, mutta hyperkalemian kehittymisen riskitekijöihin kuuluvat munuaisten ja/tai sydämen vajaatoiminta sekä diabetes mellitus. Kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolan korvikkeita pitää käyttää varoen telmisartaanin/hydroklooritiatsidin kanssa (ks. kohta 4.5).

- Hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi

Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin ei ole osoitettu vähentävän tai estävän diureettien aiheuttamaa hyponatremiaa. Kloridivajaus on yleensä lievä eikä tavallisesti vaadi hoitoa.

- Hyperkalsemia

Tiatsidit saattavat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa ajoittaista ja lievää seerumin kalsiumpitoisuuden nousua, vaikka tiedossa ei ole kalsiummetabolian häiriöitä. Huomattava hyperkalsemia saattaa viitata piilevään hyperparatyreoosiin. Tiatsidien käyttö pitää lopettaa ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

- Hypomagnesemia

Tiatsidien käytön on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mikä saattaa johtaa magnesiumin vajaukseen (ks. kohta 4.5).

Etniset eroavaisuudet

Kuten kaikkien muidenkin angiotensiini II -reseptorin salpaajien, myös telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus on ilmeisesti heikompi mustaihoisilla kuin muissa väestöryhmissä, mikä johtuu luultavasti siitä, että mustaihoisen verenpainetautia sairastavan väestön reniiniarvot ovat yleisesti matalammat.

Muuta

Kuten minkä tahansa verenpainelääkkeen yhteydessä, liiallinen verenpaineen lasku voi johtaa sydäninfarktiin tai aivohalvaukseen potilailla, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai iskeeminen sydän- ja verisuonitauti.

Yleistä

Yliherkkyysoireet hydroklooritiatsidille ovat mahdollisia, vaikka potilaalla ei ole todettu allergiaa tai keuhkoastmaa, mutta ne ovat todennäköisempiä allergisilla ja keuhkoastmapotilailla.

LED-taudin pahenemista tai aktivoitumista on raportoitu tiatsididiureettien mukaan lukien hydroklooritiatsidin käytön yhteydessä.

Tiatsididiureettien käytön yhteydessä on ilmoitettu valoherkkyysoireita (ks. kohta 4.8). Jos hoidon aikana ilmenee valoherkkyysoireita, hoito on syytä lopettaa. Jos diureettihoidon aloittaminen uudelleen katsotaan välttämättömäksi, auringonvalolle tai keinotekoiselle UVA-säteilylle altistuvat alueet suositellaan suojaamaan.

Suonikalvon effuusio, akuutti likinäköisyys ja ahdaskulmaglaukooma:

Hydroklooritiatsidi, joka on sulfonamidi, voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään likinäköisyyteen ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireisiin kuuluu akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu ja ne ilmaantuvat yleensä tunneista viikkoihin hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen. Ensisijainen hoito on lääkkeen käytön lopettaminen niin nopeasti kuin mahdollista. Pikaisia lääkinnällisiä tai kirurgisia hoitoja voi olla tarpeen harkita, jos silmänsisäistä painetta ei saada hallintaan. Aikaisempi sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattavat olla riskitekijöitä ahdaskulmaglaukooman kehittymiseen.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytoimista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Apuaineet

Laktoosi

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Litium

Korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja toksisuuden lisääntymistä on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti litiumia ja angiotensiinikonvertaasin estäjiä. Näitä tapauksia on raportoitu harvoin myös angiotensiini II -reseptorin salpaajien yhteydessä (telmisartaani/hydroklooritiatsidi mukaan lukien). Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttö osoittautuu välttämättömäksi, suositellaan seerumin litiumpitoisuuden huolellista tarkkailua.

Kaliumvajausta ja hypokalemiaa aiheuttavat lääkevalmisteet (esim. muut kaliumia poistavat diureetit, ulostuslääkkeet, kortikosteroidit, kortikotropiini, amfoterisiini, karbenoksoloni, bentsyyliipenisilliinatrium, salisyylihappo ja sen johdokset)

Jos näitä aineita käytetään yhtä aikaa hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuutta on syytä seurata. Nämä lääkkeet saattavat voimistaa hydroklooritiatsidin vaikutusta seerumin kaliumpitoisuuteen (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, jotka saattavat lisätä kaliumpitoisuutta tai aiheuttaa hyperkalemiaa (esim. ACE:n estäjät, kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolan korvikkeet, siklosporini tai muut lääkevalmisteet, kuten hepariinatrium)

Jos näitä lääkevalmisteita annetaan yhdessä hydroklooritiatsidi-telmisartaanijohdistelmän kanssa, plasman kaliumpitoisuuden seuranta suositellaan. Muiden reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden käytöstä saadun kokemuksen perusteella em. lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö saattaa johtaa seerumin kaliumpitoisuuden nousuun eikä sitä sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmisteet, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat

Seerumin kaliumpitoisuuden ja EKG:n säännöllistä seuranta suositellaan annettaessa Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joihin seerumin kaliumpitoisuuden häiriöt vaikuttavat (esim. digitalisglykosidit, rytmihäiriölääkkeet) tai seuraavien kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa (mukana myös muutamia rytmihäiriölääkkeitä), hypokalemian ollessa kääntyvien kärkien kammiotakykardialle altistava tekijä:

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi)
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi)
- muutamit psykoosilääkkeet (tioridatsiini, klooripromatsiini, levomepromatsiini,

- trifluoperatsiini, syamematsiini, sulpiridi, sultopridi, amisulpridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, droperidoli)
- muut: (esim. bepridiili, sisapridi, difemanili, erytromysiini IV, halofantriini, mitsolastiini, pentamidiini, sparfloksasiini, terfenadiini, vinkamiini IV)

Digitalisglykosidit

Tiatsidien aiheuttama hypokalemia tai hypomagnesemia voivat edistää digitaliksen aiheuttamien rytmihäiriöiden ilmenemistä (ks. kohta 4.4).

Digoksiini

Kun telmisartaania käytettiin yhdessä digoksiinin kanssa, huomattiin keskimääräiset nousut digoksiinin huippupitoisuudessa (49 %) ja jäännöspitoisuudessa (20 %). Digoksiinipitoisuuksia on seurattava telmisartaanihoitoa aloitettaessa, annosta muutettaessa tai hoitoa lopetettaessa, jotta digoksiinipitoisuus pysyy hoitoalueella.

Muut verenpainetta alentavat aineet

Telmisartaani saattaa lisätä muiden verenpainelääkkeiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan), suurentunut esiintyvyys yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat sekä insuliini)

Diabeteslääkkeen annoksen säätö saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Metformiini

Metformiinia on käytettävä varoen: hydroklooritiatsidiin liittyvä mahdollinen toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa maitohapposidoosiriskin.

Kolestyramiini ja kolestipolihartsit

Anioninvaihtajahartsit heikentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä.

Ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet)

Tulehduskipulääkkeet (asetyylisalisyylihappo anti-inflammatorisilla annoksilla, COX-2 –estäjät ja epäselektiiviset NSAID-lääkkeet) saattavat vähentää tiatsididiureettien diureettista, natriureettista ja verenpainetta alentavaa vaikutusta ja vähentää angiotensiini II -reseptorin salpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhtäaikainen annostelu syklo-oksigenaasi-inhibiittoreiden kanssa voi johtaa munuaistoiminnan heikentymiseen potilailla, joilla jo ennestään on munuaisten toimintahäiriö (esim. nestevajauksesta kärsivät ja iäkkäät potilaat). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta, joka on kuitenkin yleensä palautuva. Siksi yhdistelmähoitoa tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäillä potilailla. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä ja munuaistoiminnan seuranta tulisi harkita yhdistelmälääkitystä aloitettaessa sekä määrävälein hoidon aikana.

Eräässä tutkimuksessa telmisartaanin ja ramipriilin yhteiskäyttö johti ramipriilin ja ramipriilaatin AUC_{0-24} - ja C_{max} -arvojen 2,5-kertaiseen nousuun. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Verenpainetta kohottavat amiinit (esim. noradrenaliini)

Verenpainetta kohottavien amiinien vaikutus saattaa vähentyä.

Ei-depolarisoivat lihasrelaksantit (esim. tubokurariini)

Hydroklooritiatsidi saattaa voimistaa ei-depolarisoivien lihasrelaksanttien vaikutusta.

Kihdin hoitoon käytettävät lääkevalmisteet (esim. probenesidi, sulfiinipyratsoni ja allopurinoli)

Virtsahapon eritystä lisäävien lääkkeiden annosta voidaan joutua säättämään, koska hydroklooritiatsidi saattaa suurentaa seerumin virtsahappopitoisuutta. Probenesidin ja sulfiinipyratsonin annoksen suurentaminen voi olla tarpeen. Tiatsidin samanaikainen anto voi lisätä allopurinolin aiheuttamien yliherkkyyksireaktioiden ilmaantuvuutta.

Kalsiumsuolat

Tiatsididiureetit saattavat lisätä seerumin kalsiumpitoisuutta vähentyneen erityksen vuoksi. Jos potilaalle täytyy määrätä kalsiumlisää tai kalsiumia säästäviä lääkevalmisteita (esim. D-vitamiinihoitoa), seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata ja kalsiumin annos säätää vastaavasti.

Beetasalpaajat ja diatsoksidi

Tiatsidit saattavat voimistaa beetasalpaajien ja diatsoksidin hyperglykeemistä vaikutusta.

Antikolinergiset aineet (esim. atropiini, biperidiini) saattavat lisätä tiatsidityyppisten diureettien hyötyosuutta vähentämällä suoliston motiliteettia ja hidastamalla mahan tyhjentymistä.

Amantadiini

Tiatsidit voivat lisätä amantadiinin aiheuttamien haittavaikutusten vaaraa.

Sytotoksiset aineet (esim. syklofosfamidi, metotreksaatti)

Tiatsidit saattavat vähentää sytotoksisten lääkevalmisteiden munuais eritystä ja voimistaa niiden myelosuppressiivista vaikutusta.

Farmakologisten ominaisuuksien perusteella seuraavat lääkevalmisteet voivat vahvistaa kaikkien verenpainelääkkeiden, myös telmisartaanin, verenpainetta alentavaa vaikutusta: baklofeeni, amifostiini.

Lisäksi alkoholi, barbituraatit, unilääkkeet ja masennuslääkkeet voivat voimistaa ortostaattista hypotensiota.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöön liittyvästä riskistä ei ole vertailevien epidemiologisten tutkimusten tuloksia, mutta näiden lääkkeiden käyttöön voi liittyä sama riski kuin ACE:n estäjiin. Jos angiotensiini II –reseptorin salpaajia käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, angiotensiini II -reseptorin salpaajien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa tulee aloittaa muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus angiotensiini II -reseptorin salpaajille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut angiotensiini II -reseptorin salpaajille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää fetoplasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyytitasapainon häiriöitä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun. Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia.

Imetys

Koska telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käytöstä imetyksen aikana ei ole tietoja saatavilla, telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa. Telmisartaanin/hydroklooritiatsidin käyttö imetysaikana ei ole suositeltavaa. Jos telmisartaania/hydroklooritiatsidia käytetään imetysaikana, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa telmisartaanilla ja hydroklooritiatsidilla ei havaittu olevan vaikutusta urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteella voi olla vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heitehuimausta tai uneliaisuutta saattaa satunnaisesti esiintyä käytettäessä Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmistetta.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus on heitehuimaus. Vakavaa angioedeemaa saattaa esiintyä harvoin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus ja profiili telmisartaani/hydroklooritiatsidi 80 mg/25 mg -valmisteella oli samaa luokkaa kuin telmisartaani/hydroklooritiatsidi 80 mg/12,5 mg -valmisteella. Haittavaikutusten esiintyvyys ei ollut annoksesta riippuvainen eikä korreloinut potilaan sukupuoleen, ikään tai rotuun.

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Seuraavassa on jaoteltu elinryhmien mukaan ne haittavaikutukset, joita esiintyi kliinisissä tutkimuksissa telmisartaani-hydroklooritiatsidikombinaatiolla useammin ($p \leq 0,05$) kuin lumelääkkeellä. Haittavaikutuksia, joita tiedetään esiintyneen yksittäisillä komponenteilla, mutta joita ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa, saattaa esiintyä telmisartaani-/hydroklooritiatsidihoidon aikana.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan eri otsikoiden alle käyttäen seuraavaa esitystapaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot

Harvinainen: Keuhkoputkitulehdus, nielutulehdus, sivuontelotulehdus

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: SLE:n (systeminen lupus erythematosus) paheneminen tai aktivoituminen¹

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen: Hypokalemia
Harvinainen: Hyperurikemia, hyponatremia

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: Ahdistuneisuus
Harvinainen: Depressio

Hermosto

Yleinen: Heitehuimaus
Melko harvinainen: Synkopee, tuntoharha
Harvinainen: Unettomuus, unihäiriö

Silmät

Harvinainen: Näköhäiriö, näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen: Kiertohuimaus

Sydän

Melko harvinainen: Takykardia, rytmihäiriöt

Verisuonisto

Melko harvinainen: Hypotensio, ortostaattinen hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Dyspnea
Harvinainen:	Hengitysvaikeus (keuhkotulehdus ja keuhkoedeema mukaan lukien)
Ruoansulatuselimistö	
Melko harvinainen:	Ripuli, suun kuivuminen, ilmavaivat
Harvinainen:	Vatsakipu, ummetus, ruoansulatushäiriö, oksentelu, gastritti
Maksa ja sappi	
Harvinainen:	Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö ²
Iho ja ihonalainen kudosis	
Harvinainen:	Angioedeema (myös kuolemaan johtava), punoitus, kutina, ihottuma, liikkahikoilu, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen:	Selkäkipu, lihaskouristukset, lihaskipu
Harvinainen:	Nivelkipu, lihaskouristukset, kipu raajassa
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen:	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Rintakipu
Harvinainen:	Influenssan kaltainen sairaus, kipu
Tutkimukset	
Melko harvinainen:	Veren virtsahappopitoisuuden nousu
Harvinainen:	Veren kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinikinaasipitoisuuden nousu, maksaentsyymiarvojen nousu

- 1: perustuu myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon
- 2: lisäkuvaukset, katso alakohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”

Lisätietoa yksittäisistä komponenteista

Ne haittavaikutukset, joita on aiemmin raportoitu yksittäisten komponenttien yhteydessä, saattavat olla mahdollisia haittavaikutuksia Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen käytön yhteydessä, vaikka niitä ei ole havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

Telmisartaani:

Haittavaikutusten esiintymistiheys oli sama lumelääkkeellä ja telmisartaanilla hoidettujen potilaiden ryhmässä.

Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus telmisartaanilla (41,4 %) oli lumekontroloiduissa tutkimuksissa yleensä verrattavissa lumelääkkeeseen (43,9 %). Seuraavat haittavaikutukset on kerätty kaikista kliinisistä tutkimuksista verenpainepotilailta tai yli 50-vuotiailta tai vanhemmilta korkean sydän- ja verisuonitautiriskin potilailta, joita oli hoidettu telmisartaanilla.

Infektiot

Melko harvinainen: Ylempien hengitysteiden infektiot, virtsatieinfektiot,

Harvinainen	virtsarakkotulehdus mukaan lukien Sepsis, mukaan lukien kuolemaan johtava sepsis ³
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen:	Anemia
Harvinainen:	Eosinofilia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	
Harvinainen:	Yliherkkyys, anafylaktiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Melko harvinainen:	Hyperkalemia
Harvinainen:	Hypoglykemia (diabeetikot)
Sydän	
Melko harvinainen:	Bradykardia
Hermosto	
Harvinainen:	Uneliaisuus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen:	Yskä
Hyvin harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus ³
Ruoansulatuselimistö	
Harvinainen:	Vatsavaivat
Iho ja ihonalainen kudος	
Harvinainen:	Ihottuma, lääkeihottuma, toksinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Harvinainen:	Nivelrikko, jännekipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen:	Munuaisten vajaatoiminta (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen:	Voimattomuus
Tutkimukset	
Harvinainen:	Hemoglobiinin lasku
3: lisäkuvaukset, katso <i>alakohta "Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus"</i>	
<u>Hydroklooritiatsidi:</u>	
Hydroklooritiatsidi saattaa aiheuttaa tai pahentaa nestevajausta, mikä saattaa johtaa elektrolyytitasapainon häiriöön (ks. kohta 4.4).	
Hydroklooritiatsidia pelkästään käytettäessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys on tuntematon	
Infektiot	
Tuntematon:	Sylkirauhastulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	

Tuntematon:	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
Veri ja imukudos	
Harvinainen:	Trombosytopenia (johon joskus liittyy purppura)
Tuntematon:	Aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, luuytimen vajaatoiminta, leukopenia, neutropenia, agranulosoosi
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon:	Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys
Umpieritys	
Tuntematon:	Diabeteksen hoitotasapaino riittämätön
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen:	Hypomagnesemia
Harvinainen:	Hyperkalsemia
Hyvin harvinainen:	Hypokloreeminen alkaloosi
Tuntematon:	Anoreksia, ruokahalun väheneminen, elektrolyytihäiriö, hyperkolesterolemia, hyperglykemia, hypovolemia
Psyykkiset häiriöt	
Tuntematon:	Rauhattomuus
Hermosto	
Harvinainen:	Päänsärky
Tuntematon:	Pyöräyttävä olo
Silmät	
Tuntematon:	Näkökentän keltaisuus, akuutti ahdaskulmaglaukooma, suonikalvon effuusio
Verisuonisto	
Tuntematon:	Nekrotisoiva verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Pahoinvointi
Tuntematon:	Haimatulehdus, vatsavaiva
Maksa ja sappi	
Tuntematon:	Hepatosellulaarinen keltaisuus, kolestaaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudος	
Tuntematon:	Lupus -tyyppinen oireyhtymä, valoherkkyysreaktiot, ihovaskuliitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon:	Heikkous
Munuaiset ja virtsatiet	

Tuntematon: Interstitiaalinen nefriitti, munuaisten toimintahäiriö, glukosuria

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Tuntematon: Kuume

Tutkimukset

Tuntematon: Triglyseridiarvojen nousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Epänormaali maksan toiminta/maksan toimintahäiriö

Myyntiluvan saamisen jälkeen on epänormaalia maksan toimintaa/maksan toimintahäiriötä ilmennyt useimmiten telmisartaania käyttäneille japanilaisille potilaille. Japanilaista alkuperää olevat potilaat saavat todennäköisemmin näitä haittavaikutuksia.

Sepsis

PRoFESS-tutkimuksessa huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna. Löydös saattaa olla sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin (ks. myös kohta 5.1).

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Myyntiluvan saamisen jälkeen on raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta, jolla oli ajallinen yhteys telmisartaanin käyttöön. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan voitu osoittaa todeksi.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Telmisartaanin yliannoksesta ihmisellä on olemassa rajoitetusti tietoa. Ei tiedetä, missä määrin hydroklooritiatsidi poistuu hemodialyysissä.

Oireet

Hypotensio ja takykardia ovat olleet huomattavimmat seuraukset telmisartaanin yliannoksesta; bradykardiaa, heitehuimausta, oksentelua, seerumin kohonnutta kreatiniiniarvoa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on myös raportoitu.

Hydroklooritiatsidin yliannokseen liittyy elektrolyyttivajaus (hypokalemia, hypokloremia) ja lisääntyneen diureesin aiheuttama hypovolemia. Yleisimmät yliannoksen merkit ja oireet ovat pahoinvointi ja uneliaisuus. Hypokalemia saattaa aiheuttaa lihaskouristuksia ja/tai voimistua samanaikaisesti käytettävien digitaalisglykosidien tai tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden käyttöön liittyviä

rytmihäiriöitä.

Hoito

Telmisartaania ei voida poistaa elimistöstä hemodialyysillä. Potilasta pitää seurata tarkasti ja hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Hoito määräytyy yliannoksen ottamisesta kuluneen ajan sekä oireiden vakavuuden mukaan. Ehdotettuja toimenpiteitä ovat oksennuttaminen ja/tai mahahuuhtelu. Lääkehiilen käyttö saattaa olla hyödyksi. Seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinia pitää tarkkailla säännöllisesti. Jos hypotensiota esiintyy, potilas on asetettava selinmakuulle ja hänelle on annettava nopeasti suola- ja nestekorvausta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Angiotensiini II –reseptorin salpaajat ja diureetit, ATC koodi: C09DA07.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion on yhdistelmävalmiste, joka sisältää angiotensiini II -reseptorin salpaajaa, telmisartaania, ja tiatsididiureettia, hydroklooritiatsidia. Näiden aineiden yhdistelmällä on additiivinen antihypertensiivinen vaikutus, joka alentaa verenpainetta enemmän kuin kumpikaan komponentti yksinään. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -tabletti kerran päivässä otettuna saa aikaan verenpaineen tehokkaan ja tasaisen alenemisen koko terapeuttisella annosalueella.

Vaikutusmekanismi

Telmisartaani on suun kautta otettuna tehokas ja spesifinen angiotensiini II reseptorin alatyypin 1 (tyyppi AT₁)-salpaaja. Se syrjäyttää hyvin suurella affiniteetilla angiotensiini II:n sen sitoutumispaikasta AT₁-reseptorin alatyypistä, joka vastaa angiotensiini II:n tunnetuista vaikutuksista. Telmisartaanilla ei ole osittaista agonistista vaikutusta AT₁-reseptoriin. Telmisartaani sitoutuu selektiivisesti ja pitkäkestoisesti AT₁-reseptoriin. Se ei sitoudu merkittävästi muihin reseptoreihin, kuten AT₂- ja muihin vähemmän tunnettuihin AT-reseptoreihin. Näiden reseptoreiden toiminnallista roolia ei tunneta, kuten ei myöskään angiotensiini II:sta aiheutuvaa reseptoreiden mahdollisen liika-aktivoitumisen vaikutusta, kun telmisartaani suurentaa angiotensiini II:n pitoisuutta. Telmisartaani pienentää plasman aldosteronipitoisuutta. Telmisartaani ei estä ihmisellä plasman reniiniä tai aiheuta ionikanavien salpausta. Telmisartaani ei estä angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (kininaasi II), joka myös hajottaa bradykiniiniä. Tämän vuoksi bradykiniinin kautta välittyvien haittavaikutusten lisääntymistä ei ole odotettavissa.

Terveille vapaaehtoisille annettu 80 mg:n annos telmisartaania estää lähes täydellisesti angiotensiini II:n verenpainetta nostavan vaikutuksen. Verenpaineen nousua estävä vaikutus säilyy yli 24 tuntia ja on mitattavissa vielä 48 tuntiin asti.

Hydroklooritiatsidi on tiatsididiureetti. Tiatsididiureettien verenpainetta alentavaa mekanismia ei täysin tunneta. Tiatsidit vaikuttavat elektrolyyttien reabsorptioon munuaistubuluksissa ja lisäävät suoraan natriumin ja kloridin erittymistä suunnilleen samassa määrin. Hydroklooritiatsidin diureettivaikutus vähentää plasman tilavuutta, lisää plasman reniiniaktiivisuutta, lisää aldosteronin eritystä ja sitä kautta lisää kaliumin ja bikarbonaattien erittymistä virtsaan sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Samanaikainen anto telmisartaanin kanssa pyrkii estämään näihin diureetteihin liittyvää kaliumhukkaa. Tämä johtuu luultavasti reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän salpauksesta. Hydroklooritiatsidilla diureesi alkaa n. 2 tunnissa ja maksimivaikutus saadaan n. 4 tunnin kuluttua. Vaikutus säilyy n. 6–12 tuntia.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Essentiaalisen hypertension hoito

Telmisartaanin ensimmäisen annoksen jälkeen antihypertensiivinen vaikutus ilmenee vähitellen 3 tunnin aikana. Suurin verenpaineen aleneminen saavutetaan yleensä 4–8 viikon kuluttua hoidon

aloittamisesta ja vaikutus säilyy pitkäaikaishoidon aikana. Ambulatoriset verenpainemittaukset ovat osoittaneet, että telmisartaanin verenpainetta alentava vaikutus säilyy yli 24 tuntia annostelun jälkeen ja vaikutus kestää myös seuraavaa annosta edeltävien neljän tunnin ajan. Tämä on vahvistettu huippupitoisuusvaheessa ja juuri ennen seuraavaa annosta tehdyillä mittauksilla lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 40 ja 80 mg:n telmisartaaniannoksen jälkeen suurimman ja pienimmän vaikutuksen suhde (through to peak ratio) on ollut poikkeuksetta yli 80 %.

Verenpainepotilailla telmisartaani alentaa sekä systolista että diastolista verenpainetta vaikuttamatta sydämen syketiheyteen. Telmisartaanin verenpainetta alentava teho on yhtä hyvä kuin muiden verenpainelääkeryhmien edustajien vaikutus (osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, kun telmisartaania on verrattu amlodipiiniin, atenololiin, enalapriiliin, hydroklooritiatsidiin ja lisinopriiliin).

Kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokko tutkimuksessa (n = 687 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) potilailla, jotka eivät saaneet vastetta 80 mg/12,5 mg yhdistelmästä, osoitettiin 80 mg/25 mg yhdistelmähoidon lisäävän verenpainetta alentavaa vaikutusta 2,7/1,6 mmHg:lla (SBP/DBP) verrattuna jatkuvaan 80 mg/12,5 mg yhdistelmähoitoon (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta). Jatkotutkimuksessa 80 mg/25 mg yhdistelmällä verenpaine aleni edelleen (johtaen kaiken kaikkiaan 11,5/9,9 mmHg:n (SBP/DBP) laskuun).

Kahden samanlaisen 8 viikon lumekontrolloidun kliinisen kaksoissokko tutkimuksen vs. valsartaani/hydroklooritiatsidi 160 mg/25 mg yhdistetyssä analyysissä (n = 2 121 potilasta joita arvioitiin tehon suhteen) osoitettiin merkittävästi suurempi 2,2/1,2 mmHg:n (SBP/DBP) verenpainetta alentava vaikutus (ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta) telmisartaani/hydroklooritiatsidi 80 mg/25 mg kombinaation eduksi.

Telmisartaanihoidon keskeytyessä äkillisesti verenpaine palaa vähitellen hoitoa edeltävälle tasolle useiden päivien aikana eikä keskeyttäminen johda reaktiiviseen verenpaineen kohoamiseen (rebound hypertension).

Angiotensiinikonvertaasin estäjiä ja telmisartaania suoraan vertailevissa kliinisissä tutkimuksissa kuivaa yskää esiintyi merkittävästi vähemmän käytettäessä telmisartaania kuin angiotensiinikonvertaasin estäjiä käytettäessä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy

ONTARGET tutkimuksessa (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) verrattiin telmisartaanin, ramipriilin ja telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmän vaikutusta sydän- ja verisuonitapahtumiin 25 620 potilaalla, jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai vanhempia, ja joilla oli todettu sepelvaltimotauti, aivohalvaus, TIA, perifeerinen valtimotauti, tai tyypin 2 diabetes, johon liittyy merkkejä kohde-elin vaurioista (esim. retinopatia, vasemman kammion hypertrofia, makro- tai mikroalbuminuria). Tällä potilasryhmällä on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski.

Potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta seuraavasta hoitoryhmästä: telmisartaani 80 mg (n = 8 542), ramipriili 10 mg (n = 8 576) tai telmisartaanin 80 mg sekä ramipriilin 10 mg yhdistelmä (n = 8 502) ja heitä seurattiin keskimäärin 4,5 vuotta.

Telmisartaanilla oli samanlainen vaikutus kuin ramipriililla ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman sydän- ja verisuoniperäisen kuoleman, ei-fataalin sydäninfarktin, ei-fataalin aivoinfarktin tai sairaalahoitoon johtavan kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vähentämisessä. Ensisijaisen päätetapahtuman ilmaantuvuus oli samanlainen telmisartaani- (16,7 %) ja ramipriiliryhmässä (16,5 %). Riskisuhde telmisartaani vs. ramipriili oli 1,01 (97,5 % luottamusväli 0,93–1,10, p-arvo (noninferiority) = 0,0019, raja-arvon ollessa 1,13). Kokonaiskuolleisuus oli telmisartaanilla hoidetuilla potilailla 11,6 % ja ramipriililla hoidetuilla potilailla 11,8 %.

Telmisartaanilla todettiin olevan samanlainen vaikutus kuin ramipriililla etukäteen määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa: sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-

fataali aivohalvaus [0,99 (97,5 % luottamusväli 0,90–1,08, p-arvo (non-inferiority) = 0,0004)]. Tämä päätetapahtuma oli ensisijainen päätetapahtuma HOPE referenssitutkimuksessa (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), jossa tutkittiin ramipriilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna. TRANSCEND tutkimuksessa ACE:n estäjille intolerantit potilaat, joilla tutkimuksen sisäänottokriteerit olivat muuten samanlaiset kuin ONTARGET-tutkimuksessa, satunnaistettiin saamaan joko telmisartaania 80 mg (n = 2 954) tai lumelääkettä (n = 2 972), molemmat standardihoidon lisäksi. Keskimääräinen seuranta-aika oli 4 vuotta ja 8 kuukautta. Ensisijaisen yhdistetyn päätetapahtuman (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti, ei-fataali aivoinfarkti tai sairaalahoitoon johtava kongestiivinen sydämen vajaatoiminta) ilmaantuvuus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi [15,7 % telmisartaaniryhmässä ja 17,0 % lumeryhmässä, riskisuhde 0,92 (95 % luottamusväli 0,81–1,05, p = 0,22)]. Telmisartaanilla oli näyttöä hyödystä etukäteen määriteltyyn toissijaiseen yhdistettyyn päätetapahtumaan (sydän- ja verisuoniperäinen kuolema, ei-fataali sydäninfarkti ja ei-fataali aivohalvaus) lumelääkkeeseen verrattuna [0,87 (95 % luottamusväli 0,76–1,00, p = 0,048)]. Sydän- ja verisuonikuolleisuuteen ei saatu näyttöä hyödystä (riskisuhde 1,03, 95 % luottamusväli 0,85–1,24).

Telmisartaanilla hoidetuilla potilailla raportoitiin harvemmin yskää ja angioedeemaa kuin ramipriililla hoidetuilla potilailla, kun taas hypotensiota raportoitiin useammin telmisartaanilla.

Telmisartaanin yhdistäminen ramipriiliin ei tuonut lisää hyötyä verrattuna siihen, että ramipriilia tai telmisartaania käytettiin yksinään. Sydän- ja verisuoniperäinen kuolleisuus tai kokonaiskuolleisuus oli kombinaatiolla lukumääräisesti korkeampi. Lisäksi kombinaatioryhmässä esiintyi huomattavasti enemmän hyperkalemiaa, munuaisten vajaatoimintaa, hypotensiota ja pyörtymistä. Sen vuoksi telmisartaanin ja ramipriilin yhdistelmää ei suositella tälle potilasryhmälle.

PRoFESS-tutkimuksessa ”Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” yli 50-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla, joilla oli hiljattain ollut aivohalvaus, huomattiin sepsiksen ilmaantuvuuden lisääntymistä telmisartaaniryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 %:n luottamusväli 1,00–2,06)]; kuolemaan johtaneiden sepsis-tapausten ilmaantuvuus lisääntyi telmisartaania käyttäneillä potilailla (0,33 %) vs. lumelääkettä käyttäneisiin potilaisiin (0,16 %) [RR 2,07 (95 %:n luottamusväli 1,14–3,76)]. Sepsiksen havaittu esiintymistiheyden lisääntyminen, joka liittyi telmisartaanin käyttöön, saattaa olla joko sattumalöydös tai liittyä tällä hetkellä tuntemattomaan mekanismiin.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. Katso yksityiskohtaisemmat tiedot kohdasta ”Sydän- ja verisuonitapahtumien ennaltaehkäisy”.

VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia. Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet. Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä

vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Epidemiologiset tutkimukset ovat osoittaneet, että hydroklooritiatsidin pitkäaikainen käyttö vähentää kardiovaskulaarista kuolleisuus- ja sairastuvuusriskiä.

Kiinteäannoksen telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän vaikutusta kuolleisuuteen tai kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ei toistaiseksi tunneta.

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ($\geq 50\,000$ mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 prosentin luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 prosentin luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 prosentin luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset telmisartaania/hydroklooritiatsidia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä hypertension hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Hydroklooritiatsidin ja telmisartaanin samanaikaisella annolla ei näytä olevan vaikutusta kummankaan aineen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen

Telmisartaani: Suun kautta annettuna telmisartaanin huippupitoisuus saavutetaan $\frac{1}{2}$ – $1\frac{1}{2}$ tunnissa. Hyötyosuus on 40 mg:n annoksella 42 % ja 160 mg:n annoksella 58 %. Ruoka pienentää hieman telmisartaanin hyötyosuutta, jolloin plasmapitoisuus-aikakäyrän pinta-ala (AUC) pienenee 40 mg:n annoksella noin 6 % ja 160 mg:n annoksella noin 19 %. Kolmen tunnin kuluttua annostelusta pitoisuudet plasmassa ovat yhtä suuria riippumatta siitä, otetaanko telmisartaani tyhjään vatsaan vai aterian yhteydessä. AUC:n vähäisen pienenemisen ei odoteta aiheuttavan terapeuttisen tehon vähenemistä. Telmisartaani ei kumuloidu merkittävästi plasmaan toistuvaisannossa.

Hydroklooritiatsidi: Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion -valmisteen oraalisen annon jälkeen hydroklooritiatsidin huippupitoisuus saavutetaan n. 1–3 tunnin kuluttua.

Hydroklooritiatsidin kumulatiiviseen munuaiserytykseen perustuen sen hyötyosuus oli n. 60 %.

Jakautuminen

Telmisartaani sitoutuu lähes täydellisesti plasman proteiineihin (> 99,5 %), lähinnä albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Telmisartaanin näennäinen jakautumistilavuus on n. 500 litraa, mikä viittaa kudoksiin sitoutumiseen.

Hydroklooritiatsidi sitoutuu 68-prosenttisesti plasman proteiineihin ja sen näennäinen jakautumistilavuus on 0,83–1,14 l/kg.

Biotransformaatio

Telmisartaani metaboloituu konjugoitumalla muodostaen farmakologisesti inaktiivisen asyyglukuronidin. Kantayhdisteen glukuronidi on ainoa ihmisestä tunnistettu metaboliitti. Telmisartaanin ¹⁴C-merkityn kerta-annoksen jälkeen glukuronidin osuus plasmasta mitatusta radioaktiivisuudesta on n. 11 %. Sytokromi P450 -isoentsyymit eivät osallistu telmisartaanin metaboliaan. Hydroklooritiatsidi ei metaboloitu ihmisessä.

Eliminaatio

Telmisartaani: Laskimoon tai suun kautta annetusta ¹⁴C-merkitystä telmisartaanista suurin osa (> 97 %) eliminoitui erittymällä sapen kautta ulosteisiin. Vain pieniä määriä erittyi virtsaan.

Telmisartaanin kokonaispuhdistuma on oraalisen annon jälkeen > 1 500 ml/min.

Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika oli > 20 tuntia.

Hydroklooritiatsidi erittyy lähes kokonaan muuttumattomana virtsaan. Noin 60 % suun kautta otetusta annoksesta eliminoituu 48 tunnin kuluessa. Munuaispuhdistuma on n. 250–300 ml/min.

Hydroklooritiatsidin loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on 10–15 tuntia.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Telmisartaani: Suun kautta annetun telmisartaanin farmakokinetiikka on ei-lineaarinen 20–160 mg:n annosalueella. Suuremmalla annoksella saadaan suhteessa edellistä suurempi pitoisuus plasmassa (C_{max} ja AUC).

Hydroklooritiatsidin farmakokinetiikka on lineaarinen.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Iäkkäät

Telmisartaanin farmakokinetiikassa ei ole eroa iäkkäiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä.

Sukupuoli

Plasman telmisartaanipitoisuudet ovat naisilla yleensä 2–3 kertaa suurempia kuin miehillä. Kliinisissä tutkimuksissa ei naisilla kuitenkaan havaittu merkittävästi lisääntyneitä verenpainevastetta tai ortostaattisen hypotension esiintymistiheyttä. Annoksen säätö ei ole tarpeen.

Naisilla hydroklooritiatsidin pitoisuudet plasmassa olivat suuntaa-antavasti suurempia kuin miehillä. Tällä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaiseritys ei vaikuta telmisartaanin puhdistumaan. Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min, keskiarvo noin 50 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta on jonkin verran kokemusta, jonka perusteella annoksen säätö ei ole tarpeen potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Telmisartaani ei ole poistettavissa verestä hemodialyysillä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla hydroklooritiatsidin eliminaationopeus hidastuu.

Tavanomaisessa tutkimuksessa potilailla, joilla keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma oli 90 ml/min, hydroklooritiatsidin eliminaation puoliintumisaika pidentyi. Potilailla, joilla munuaiset eivät toimi lainkaan, eliminaation puoliintumisaika on noin 34 tuntia.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, että absoluuttinen hyötyosuus lisääntyy lähes 100 prosenttiin. Eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ylimääräisiä prekliinisiä tutkimuksia ei ole tehty 80 mg/25 mg kiinteällä annosyhdistelmävalmisteella. Aiemmissa prekliinisissä turvallisuustutkimuksissa, joissa telmisartaania ja hydroklooritiatsidia annettiin samanaikaisesti normotensivisille rotille ja koirille ihmisen kliinisellä terapeuttisella

annoksella aiheutuvaa altistusta vastaavilla annoksilla ei havaittu sellaisia löydöksiä, joita ei olisi jo havaittu annettaessa toista näistä lääkeaineista yksinään. Havaituilla toksisilla löydöksillä ei näytä olevan merkitystä terapeuttiselle käytölle ihmisille.

Toksikologiset löydökset, jotka tunnetaan hyvin jo angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjien ja angiotensiini II -reseptoriantagonistien prekliinisistä tutkimuksista, olivat: punasolujen parametrien lasku (erytrosyytit, hemoglobiini, hematokriitti), munuaisten hemodynamiikan muutokset (lisääntynyt veren ureatyppi- ja kreatiniinipitoisuus), lisääntynyt plasman reniiniaktiivisuus, jukstaglomerulaaristen solujen hypertrofia/hyperplasia sekä mahalaukun limakalvon vauriot. Limakalvovauriot voitiin välttää/parantaa suun kautta annetulla suolaliuksella sekä eläinten majoittamisella ryhmiin. Koirilla havaittiin munuaistiehyeen laajentumista ja atrofiaa. Näiden löydösten arvioidaan johtuvan telmisartaanin farmakologisista vaikutuksista.

Selvää näyttöä teratogeenisesta vaikutuksesta ei havaittu, kuitenkin telmisartaanin toksisilla annostasoilla havaittiin vaikutusta poikasten syntymänjälkeiseen kehitykseen, kuten alentunutta syntymäpainoa ja viivästynyttä silmien avautumista.

Telmisartaanilla ei esiintynyt mutageenisuutta tai merkittävää klastogeenista aktiivisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä karsinogeenisuutta rotilla ja hiirillä. Hydroklooritiatsidilla tehdyissä tutkimuksissa on saatu kiistanalaista näyttöä genotoksisesta ja karsinogeenisesta vaikutuksesta eräissä kokeellisissa malleissa.

Telmisartaani/hydroklooritiatsidiyhdistelmän mahdollinen sikiötoksisuus: ks. kohta 4.6.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)
Povidoni K25 (E1201)
Krospovidoni (E1202)
Magnesiumstearaatti (E572)
Meglumiini
Natriumhydroksidi (E524)
Laktoosimonohydraatti
Selluloosa, mikrokiteinen (E460)
Hypromelloosi (Hydroksipropyylimetyyliselluloosa) (E464)
Natriumtärkkelysglykolaatti tyyppi A
Keltainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletit on pakattu alumiini/alumiini-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoot:14, 28, 56 tai 98 tablettia läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

30856

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.1.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.7.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/25 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 80 mg telmisartan och 25 mg hydroklortiazid.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett innehåller 99,7 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Diameter ca 12 mm.

Rund, vit och gul tablett med två skikt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av essentiell hypertension.

En fast doskombination av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion (80 mg telmisartan/25 mg hydroklortiazid) är avsedd för vuxna, vars blodtryck inte fåtts under tillräcklig kontroll genom användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartan/12,5 mg hydroklortiazid), eller för vuxna vars blodtryck tidigare behandlats genom att ge telmisartan och hydroklortiazid separat.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion är avsedd för patienter vars blodtryck inte fåtts under tillräcklig kontroll genom att enbart använda telmisartan. Separat, individuell dosjustering av komponenterna i kombinationspreparatet rekommenderas innan förflyttning till den fasta kombinationen. En direkt förflyttning från monoterapi till den fasta kombinationen kan övervägas om det är kliniskt motiverat.

- Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/25 mg kan ges en gång per dag till patienter vars blodtryck inte är under tillräcklig kontroll med Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 80 mg/12,5 mg eller till patienter vars blodtryck tidigare behandlats genom att ge telmisartan och hydroklortiazid separat.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion finns också tillgängligt med styrkorna 40 mg/12,5 mg och 80 mg/12,5 mg.

Njursvikt

Regelbunden övervakning av njurfunktionen rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Leversvikt

Hos patienter med lindrig eller måttlig leversvikt får doseringen inte överskrida en Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion 40 mg/12,5 mg-tablett per dygn. Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion är inte avsedd för patienter med svår leversvikt. Tiazider ska användas med försiktighet hos patienter med leversvikt (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter

Dosen behöver inte justeras.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion har inte fastställts vid behandling av barn och unga under 18 år. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletterna tas en gång per dag oralt tillsammans med vätska eller med eller utan mat.

Försiktighetsåtgärder som ska beaktas innan hantering eller administrering av läkemedlet

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletter förvaras i ett slutet blister på grund av den fuktbindande egenskapen hos tabletterna. Tabletterna tas från blistret just före administreringen (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Överkänslighet mot andra sulfonamiderivat (hydroklortiazid är ett sulfonamiderivat)
- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Kolestas och sjukdom som orsakar gallvägsobstruktion
- Svår leversvikt
- Svår njursvikt (kreatininclearance < 30 ml/min)
- Svårbehandlad hypokalemi, hyperkalcemi

Användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion tillsammans med preparat som innehåller aliskiren är kontraindicerat om patienten har diabetes mellitus eller njursvikt (glomerulär filtrationshastighet < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditet

Användning av angiotensin II-receptorblockerare ska inte påbörjas under graviditet. Om inte behandling med angiotensin II-receptorblockerare anses nödvändig, ska kvinnor som planerar graviditet byta till en alternativ blodtrycksmedicinering som är säker att använda även under graviditet. Vid konstaterad graviditet ska behandling med angiotensin II-receptorblockerare avslutas direkt och vid behov ska en alternativ medicinering påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Försvagad leverfunktion

Telmisartan/hydroklortiazid får inte ges till patienter med kolestas, sjukdom som orsakar gallvägsobstruktion eller svår leversvikt (se avsnitt 4.3), eftersom telmisartan huvudsakligen elimineras via gallan. Dessa patienter kan förväntas ha ett minskat leverclearance av telmisartan.

Dessutom ska telmisartan/hydroklortiazid användas med försiktighet hos patienter med försvagad leverfunktion eller med progressiv leversjukdom, eftersom små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan försnabba uppkomsten av leverkoma. Klinisk erfarenhet av användning av telmisartan/hydroklortiazid hos patienter med leversvikt saknas.

Renovaskulär hypertension

Läkemedel som har en effekt på renin-angiotensin-aldosteronsystemets funktion kan öka risken för svår hypotension och njursvikt hos patienter med bilateral njurartärstenos eller njurartärstenos i den enda fungerande njuren.

Njursvikt och njurtransplantation

Telmisartan/hydroklortiazid får inte användas om patienten har svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt 4.3). Det finns ingen erfarenhet av användning av telmisartan/hydroklortiazid hos patienter som nyligen genomgått en njurtransplantation. Det finns begränsat med erfarenhet av användning av telmisartan/hydroklortiazid hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Därför rekommenderas regelbunden övervakning av serumets kalium-, kreatinin- och urinsyrakoncentrationer. Azotemi förknippad med tiaziddiuretika kan förekomma hos patienter med försvagad njurfunktion.

Hypovolemi

Kraftig sänkning av blodtrycket (symptomatisk hypotension) kan förekomma särskilt efter den första dosen hos patienter med natriumbrist och/eller vätskebrist orsakad av kraftig diuretikabehandling, saltreducerad kost, diarré eller kräkningar. Dessa tillstånd ska korrigeras före behandling med telmisartan/hydroklortiazid inleds.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet)

Det finns bevis på att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, hyperkalemi och försvagad njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAA-systemet via samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1). Om dubbel blockad anses vara absolut nödvändigt ska det endast ges under övervakning av en specialläkare, och njurfunktionen, elektrolyter och blodtrycket ska övervakas frekvent och noggrant. ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare ska inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Andra tillstånd där renin-angiotensin-aldosteronsystemet är aktiverat

Användning av läkemedel som har en effekt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet kan orsaka plötslig hypotension, hyperazotemi, oliguri eller i sällsynta fall akut njursvikt hos patienter vars käriltonus och njurfunktion är främst beroende av aktiviteten av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (t.ex. patienter med svår kongestiv hjärtsvikt eller bakomliggande njursjukdom, inklusive njurartärstenos) (se avsnitt 4.8).

Primär aldosteronism

Patienter med primär aldosteronism svarar i regel inte på antihypertensiva läkemedel som hämmar funktionen av renin-angiotensinsystemet. Behandling med telmisartan/hydroklortiazid rekommenderas

därför inte.

Aorta- och mitralstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Liksom med andra vasodilaterande ämnen, ska särskild försiktighet iaktas vid behandling av patienter med aorta- och mitralstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Behandling med tiazider kan försvaga glukostoleransen, medan hypoglykemi kan uppträda hos diabetespatienter som använder insulin eller antidiabetika och telmisartan. På grund av detta ska lämplig övervakning av blodsockervärden övervägas för dessa patienter. Dosjustering av insulin eller antidiabetika kan krävas. Dold diabetes mellitus kan brista ut under behandling med tiazider.

Förhöjda kolesterol- och triglyceridvärden har upptäckts i samband med tiazidbehandling. Dosen på 12,5 mg som Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion innehåller hade dock endast en liten eller ingen effekt på värdena. Hos vissa patienter kan hyperurikemi förekomma eller gikt utvecklas under behandlingen med tiazider.

Störningar i elektrolytbalansen

Liksom hos alla patienter som behandlas med diuretika, ska elektrolyterna i serum granskas med lämpliga mellanrum.

Tiazider, inklusive hydroklortiazid, kan orsaka störningar i vätske- eller elektrolytbalansen (inklusive hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos). Varnande symptom på störningar i vätske- eller elektrolytbalansen är muntorrhet, törst, svaghet, letargi, sömnlighet, rastlöshet, muskelsmärta eller -spasmer, muskelsvaghet, hypotension, oliguri, takykardi och störningar i matsmältningskanalen, såsom illamående eller kräkningar (se avsnitt 4.8).

- Hypokalemi

Trots att hypokalemi kan utvecklas i samband med användning av tiaziddiuretika, kan samtidig användning med telmisartan minska hypokalemin som orsakas av diuretika. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, kraftig diures, otillräckligt oralt intag av elektrolyter eller samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropisk hormonbehandling (ACTH) (se avsnitt 4.5).

- Hyperkalemi

Å andra sidan antagoniserar telmisartankomponenten i telmisartan/hydroklortiazid angiotensin II (AT₁)-receptorer, varvid hyperkalemi kan uppträda. Kliniskt signifikant hyperkalemi har inte observerats med telmisartan/hydroklortiazid, men riskfaktorer för utveckling av hyperkalemi inkluderar njur- och/eller hjärtsvikt samt diabetes mellitus. Kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott eller saltersättning som innehåller kalium ska användas med försiktighet tillsammans med telmisartan/hydroklortiazid (se avsnitt 4.5).

- Hyponatremi och hypokloremisk alkalos

Telmisartan/hydroklortiazid har inte visats minska eller hämma hyponatremi som orsakas av diuretika. Kloridbristen är oftast lindrig och kräver inte vanligtvis behandling.

- Hyperkalcemi

Tiazider kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka tillfällig och lindrig ökning av serumets kalciumkoncentrationer, fastän inga störningar i kalciummetabolismen är kända. Betydande hyperkalcemi kan tyda på dold hyperparatyreos. Användningen av tiazider ska avslutas innan funktionstester på bisköldkörtlarna utförs.

- Hypomagnesemi

Användning av tiazider har visats öka utsöndringen av magnesium i urinen, vilket kan leda till magnesiumbrist (se avsnitt 4.5).

Etniska skillnader

Liksom med alla andra angiotensin II-receptorblockerare är den blodtryckssänkande effekten även hos telmisartan uppenbarligen svagare hos svarta än hos andra befolkningsgrupper. Detta beror troligtvis på att reninvärden hos svarta med blodtryckssjukdom vanligtvis är lägre.

Övrigt

Liksom med vilket som helst antihypertensivt läkemedel, kan en överdriven blodtryckssänkning leda till hjärtinfarkt eller stroke hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom.

Allmänt

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid är möjliga trots att allergi eller lungastma inte konstaterats hos patienten, men de är mer sannolika hos patienter med allergier och lungastma.

Förvärring eller aktivering av LED-sjukdom har rapporterats i samband med användning av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid.

Ljuskänslighetsfall har rapporterats i samband med användning av tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om en ljuskänslighetsreaktion uppträder under behandlingen, ska behandlingen avslutas. Om det anses nödvändigt att påbörja behandlingen med diuretika på nytt, rekommenderas det att områden som exponeras för solljus eller konstgjord UVA-strålning skyddas.

Choroidal effusion, akut närsynthet och trångvinkelglaukom:

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som leder till choroidal effusion och relaterad synfältsdefekt, akut övergående närsynthet och akut trångvinkelglaukom. Symptomen inkluderar akut nedsatt synskärpa eller ögonsmärta och de uppträder vanligtvis från timmar till veckor efter inledd behandling. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till bestående synförlust. Primär behandling är att avsluta användningen av läkemedlet så fort som möjligt. Brådskande medicinsk eller kirurgisk behandling måste eventuellt övervägas, om det intraokulära trycket inte fås under kontroll. Tidigare allergi mot sulfonamid eller penicillin kan vara en riskfaktor för utvecklingen av trångvinkelglaukom.

Icke-melanom hudcancer

I två epidemiologiska studier som baserar sig på Danmarks nationella cancerregister har det observerats att exponering för en ökande kumulativ hydroklortiaziddos ökar risken för icke-melanom hudcancer [basaliom och skivepitelcancer]. Verknings sättet av hydroklortiazid, som sensibiliserar för ljus, utgör eventuellt mekanismen bakom utvecklingen av icke-melanom hudcancer.

Patienter som använder hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer, och de ska uppmanas att granska sin hud regelbundet för eventuella nya förändringar och omedelbart meddela om misstänkta hudförändringar. Patienterna ska också informeras om möjliga förebyggande åtgärder (t.ex. möjligast liten exponering för solljus och ultraviolett strålning samt lämpligt skydd i samband med exponering), så att risken för hudcancer kan hållas så liten som möjligt. Misstänkta hudförändringar ska undersökas genast, och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska genomföras omedelbart. Användning av hydroklortiazid hos patienter som tidigare haft icke-melanom hudcancer ska vid behov omvärderas (se även avsnitt 4.8).

Akut respiratorisk toxicitet

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion sätts ut och lämplig behandling sätts in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel 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

Litium

Reversibel ökning av litiumkoncentrationen i serum och ökad toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av litium och ACE-hämmare. Dessa fall har även rapporterats i sällsynta fall med angiotensin II-receptorblockerare (inklusive telmisartan/hydroklortiazid). Samtidig användning av telmisartan/hydroklortiazid och litium rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om kombinationen är nödvändig, rekommenderas noggrann övervakning av serumkoncentrationen av litium.

Läkemedel som orsakar kaliumbrist och hypokalemi (t.ex. andra kaliumavlägsnande diuretika, laxermedel, kortikosteroider, kortikotropin, amfotericin, karbenoxolon, bensylpenicillinnatrium, salicylsyra och dess derivat)

Om dessa ämnen används samtidigt med hydroklortiazid-telmisartankombinationen, ska plasmans kaliumkoncentration övervakas. Dessa läkemedel kan förstärka effekten av hydroklortiazid på serumets kaliumkoncentration (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som kan öka kaliumkoncentrationen eller orsaka hyperkalemi (t.ex. ACE-hämmare, kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättning som innehåller kalium, ciklosporin eller andra läkemedel, såsom heparinnatrium)

Om dessa läkemedel ges tillsammans med hydroklortiazid-telmisartankombinationen, rekommenderas övervakning av plasmans kaliumkoncentration. Baserat på erfarenheten av användningen av andra läkemedel som verkar på renin-angiotensinsystemet kan samtidig användning av de ovannämnda läkemedlen leda till förhöjda kaliumkoncentrationer i serum, och rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som påverkas av störningar i serumets kaliumkoncentration

Vid administrering av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion tillsammans med läkemedel som påverkas av störningar i serumets kaliumkoncentration (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika) eller med följande läkemedel som orsakar *torsades de pointes* (inklusive några antiarytmika), då hypokalemin är den predisponerande faktorn för *torsades de pointes*, rekommenderas regelbunden övervakning av serumets kaliumkoncentration och EKG:

- antiarytmika, grupp Ia (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)
- antiarytmika, grupp III (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- vissa antipsykotika (tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cyamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- övriga: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, terfenadin, vinkamin IV)

Digitalisglykosider

Hypokalemi eller hypomagnesemi som orsakas av tiazider kan främja uppkomsten av arytmier som orsakas av digitalis (se avsnitt 4.4).

Digoxin

När telmisartan användes tillsammans med digoxin, observerades en genomsnittlig ökning i den maximala koncentrationen (49 %) och i restkoncentrationen (20 %) av digoxin.

Vid inledning, dosjustering eller avslutning av telmisartanbehandlingen ska digoxinkoncentrationerna övervakas så att digoxinkoncentrationen bibehålls inom det terapeutiska området.

Andra antihypertensiva läkemedel

Telmisartan kan öka den blodtryckssänkande effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

I kliniska studier har det observerats att dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAA-systemet) genom samtidig användning med ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren, är förknippat med en ökad prevalens av biverkningar, såsom hypotension, hyperkalemi och försvagad njurfunktion (inklusive akut njursvikt), jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAA-systemet (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Antidiabetika (orala och insulin)

Dosjustering av antidiabetika kan krävas (se avsnitt 4.4).

Metformin

Metformin ska användas med försiktighet: möjlig funktionell njursvikt förknippat med hydroklortiazid orsakar en risk för laktatacidos.

Kolestyramin och kolestipolhartser

Anjonbyteshartser försvagar absorptionen av hydroklortiazid.

NSAID-läkemedel

NSAID-läkemedel (acetylsalicylsyra med antiinflammatoriska doser, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID-läkemedel) kan försvaga den diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika och minska den antihypertensiva effekten av angiotensin II-receptorblockerare.

Samtidig dosering av angiotensin II-receptorblockerare och cyklooxygenashämmare kan leda till försvagad njurfunktion hos patienter som sedan tidigare har en funktionsstörning av njurarna (t.ex. uttorkade och äldre patienter). Detta kan efterföljas av akut njursvikt som dock vanligtvis är reversibel. På grund av detta ska kombinationsbehandlingen användas med försiktighet, särskilt hos äldre patienter. Patienterna bör vara tillräckligt hydrerade och övervakning av njurfunktionen bör övervägas då kombinationsmedicineringen inleds och regelbundet under behandlingen.

I en viss studie ledde samtidig användning av telmisartan och ramipril till en 2,5-faldig ökning av AUC_{0-24} - och C_{max} -värdena av ramipril och ramiprilat. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänt.

Aminer som höjer blodtrycket (t.ex. noradrenalin)

Effekten av aminer som höjer blodtrycket kan minska.

Icke-depolariserande muskelrelaxantia (t.ex. tubokurarin)

Hydroklortiazid kan förstärka effekten av icke-depolariserande muskelrelaxantia.

Läkemedel som används för behandling av gikt (t.ex. probenecid, sulfinpyrazon och allopurinol)

Dosen av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan behöva justeras, eftersom hydroklortiazid kan öka urinsyrakoncentrationen i serum. En doshöjning av probenecid och sulfinpyrazon kan krävas. Samtidig administrering av tiazider kan öka frekvensen av överkänslighetsreaktioner orsakade av allopurinol.

Kalciumsalter

Tiaziddiuretika kan öka kalciumkoncentrationen i serum på grund av minskad utsöndring. Om kalciumtillskott eller kalciumsparande läkemedel (t.ex. vitamin D-behandling) måste förskrivas, bör serumkalciumnivåerna följas och utgöra underlag för justering av kalciumdosen.

Betablockerare och diazoxid

Tiazider kan förstärka den hyperglykemiska effekten av betablockerare och diazoxid.

Antikolinerga ämnen (t.ex. atropin, biperidin) kan öka biotillgängligheten av diuretika av tiazidtyp genom att minska på tarmmotiliteten och fördröja magtömningen.

Amantadin

Tiazider kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

Cytotoxiska ämnen (t.ex. cyklofosamid, metotrexat)

Tiazider kan minska njurutsöndringen av cytotoxiska läkemedel och förstärka deras myelosuppressiva effekt.

På basen av de farmakologiska egenskaperna kan följande läkemedel förstärka den blodtryckssänkande effekten hos alla antihypertensiva läkemedel, även telmisartan: baklofen, amifostin.

Dessutom kan alkohol, barbiturater, sömnmedel och antidepressiva läkemedel förstärka ortostatisk hypotension.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av angiotensin II-receptorblockerare under den första graviditetstrimestern rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Användning av angiotensin II-receptorblockerare under den andra och tredje graviditetstrimestern är kontraindicerat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns inte tillräckligt med data om användning av telmisartan/hydroklortiazid hos gravida kvinnor. Djurförsök visar reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Resultat från epidemiologiska studier visar att exponering för ACE-hämmare under den första graviditetstrimestern ökar risken för missbildningar hos fostret. Resultaten är dock inte övertygande, men en något ökad risk kan inte uteslutas. Resultat om risken associerad med användning av angiotensin II-receptorblockerare från jämförande epidemiologiska studier saknas, men användning av dessa läkemedel kan vara förknippat med samma risk som hos ACE-hämmare. Om en kvinna som använder angiotensin II-receptorblockerare planerar graviditet, ska behandlingen bytas till något

antihypertensivt ämne som är säkert även under graviditet, om inte användning av angiotensin II-receptorblockerare anses oundvikligt. När graviditet konstateras ska användningen av angiotensin II-receptorblockerare avslutas direkt, och vid behov ska en alternativ medicinering påbörjas.

Det är känt att exponering för angiotensin II-receptorblockerare under den andra och tredje graviditetstrimestern är skadligt för fosterutvecklingen (njurarnas funktion försvagas, mängden fostervatten minskar, skullförbeningen fördröjs) och för utvecklingen hos den nyfödda (njurfunktionen kan svika och hypotension och hyperkalemi kan uppkomma). (Se avsnitt 5.3).

Om fostret har exponerats för angiotensin II-receptorblockerare under den andra och tredje graviditetstrimestern, rekommenderas en ultraljudsundersökning av fostrets njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar använt angiotensin II-receptorblockerare, bör övervakas noggrant ifall av hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Det finns endast begränsat med data om användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under den första trimestern. Djurförsök är inte tillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska effekten av hydroklortiazid kan dess användning under den andra och tredje graviditetstrimestern försvaga den fetoplacentala blodcirkulationen och orsaka biverkningar hos fostret och den nyfödda, såsom ikterus, störningar i elektrolytbalansen eller trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas under graviditet för behandling av uppkomna svullnader, förhöjt blodtryck eller havandeskapsförgiftning, eftersom det kan minska plasmavolymen och försvaga blodcirkulationen i placentan utan att det skulle ha en nyttig effekt på sjukdomen som behandlas. Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertension under graviditet, förutom i de få situationer där andra behandlingar inte är möjliga.

Amning

Eftersom det inte finns tillgängliga data om användning av telmisartan/hydroklortiazid under amning, rekommenderas inte användning av telmisartan/hydroklortiazid, och en behandling vars säkerhet är bättre känd ska användas under amning. Detta gäller särskilt amning av nyfödda eller prematurer.

Hydroklortiazid utsöndras i modersmjölken i små mängder. Höga tiaziddoser kan orsaka kraftig urinutsöndring och därmed hämma mjölkproduktionen. Användning av telmisartan/hydroklortiazid under amning rekommenderas inte. Om telmisartan/hydroklortiazid används under amning ska doserna vara så låga som möjligt.

Fertilitet

I prekliniska studier med telmisartan och hydroklortiazid observerades ingen effekt på fertiliteten hos hanar eller honor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion kan ha en effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Svindel eller sömnhet kan uppträda slumpmässigt vid användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligast rapporterade biverkningen är svindel. Allvarligt angioödem kan förekomma i sällsynta fall ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Den totala incidensen och profilen av biverkningarna hos telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg-preparatet var liknande med telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/12,5 mg-preparatet. Frekvensen av biverkningarna var inte dosberoende och korrelerade inte med patientens kön, ålder eller ras.

Tabell över biverkningarna

I följande tabell har de biverkningar som i kliniska studier uppträdde oftare med kombinationen av telmisartan och hydroklortiazid ($p \leq 0,05$) än med placebo, klassificerats enligt organsystem.

Biverkningar som är kända vid behandling med en av komponenterna, men som inte observerats i kliniska studier, kan uppträda under behandling med telmisartan/hydroklortiazid.

Biverkningarna är klassificerade enligt frekvens under olika rubriker enligt följande framställning: 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 ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensklass efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Bronkit, faryngit,
bihåleinflammation

Immunsystemet

Sällsynta: Förvärring eller aktivering av SLE
(systemisk lupus erythematosus)¹

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Hypokalemi
Sällsynta: Hyperurikemi, hyponatremi

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Ängest
Sällsynta: Depression

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Svindel
Mindre vanliga: Synkope, taktill hallucination
Sällsynta: Sömlöshet, sömnstörning

Ögon

Sällsynta: Synstörning, dimsyn

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo

Hjärtat

Mindre vanliga: Takykardi, arytmier

Blodkär

Mindre vanliga: Hypotension, ortostatisk hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Dyspné
Sällsynta: Andningssvårighet (inklusive lunginflammation och lungödem)

Magtarmkanalen	Mindre vanliga: Sällsynta:	Diarré, muntorrhet, gasbesvär Buksmärta, förstoppning, matsmältningsstörning, kräkningar, gastrit
Lever och gallvägar	Sällsynta:	Onormal leverfunktion/funktionsstörning i levern ²
Hud och subkutan vävnad	Sällsynta:	Angioödem (även dödlig), rodnad, klåda, utslag, hyperhidros, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga: Sällsynta:	Ryggsmärta, muskelspasmer, muskelsmärta Ledsmärta, muskelspasmer, smärta i extremiteterna
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga:	Erektionsstörning
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mindre vanliga: Sällsynta:	Bröstsmärta Influensaliknande sjukdom, smärta
Undersökningar	Mindre vanliga: Sällsynta	Förhöjda urinsyrakoncentrationer i blodet Förhöjda kreatinin- och kreatininkinaskoncentrationer i blodet, förhöjda leverenzymvärden

- 1: baserar sig på data efter marknadsintroduktionen
- 2: för ytterligare beskrivning, se stycket ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Ytterligare information om enskilda komponenter

De biverkningar som tidigare rapporterats i samband med de enskilda komponenterna kan vara möjliga biverkningar i samband med användning av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion, trots att de inte observerats i kliniska studier.

Telmisartan:

Frekvensen av biverkningarna var samma i patientgruppen som behandlades med placebo och i patientgruppen som behandlades med telmisartan.

Den totala incidensen av biverkningar som rapporterades vid behandling med telmisartan (41,4 %) var vanligen jämförbar med placebo (43,9 %) i placebokontrollerade studier. Följande biverkningar har samlats från alla kliniska studier med patienter med hypertension eller med över 50-åriga patienter eller äldre med hög risk för kardiovaskulära sjukdomar, som behandlats med telmisartan.

Infektioner och infestationer	Mindre vanliga: Sällsynta:	Övre luftvägsinfektioner, urinvägsinfektioner inklusive cystit Sepsis, även med dödlig utgång ³
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: Sällsynta:	Anemi Eosinofili, trombocytopeni

Immunsystemet		
	Sällsynta:	Överkänslighet, anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition		
	Mindre vanliga:	Hyperkalemi
	Sällsynta:	Hypoglykemi (diabetiker)
Hjärtat		
	Mindre vanliga:	Bradykardi
Centrala och perifera nervsystemet		
	Sällsynta:	Sömnighet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mindre vanliga:	Hosta
	Mycket sällsynta:	Interstitiell lungsjukdom ³
Magtarmkanalen		
	Sällsynta:	Magbesvär
Hud och subkutan vävnad		
	Sällsynta:	Utslag, läkemedelsutslag, toxiskt utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Sällsynta:	Artros, sensmärta
Njurar och urinvägar		
	Mindre vanliga:	Njursvikt (inklusive akut njursvikt)
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället		
	Mindre vanliga:	Kraftlöshet
Undersökningar		
	Sällsynta:	Minskat hemoglobin

3: för ytterligare beskrivning, se stycket ”Beskrivning av utvalda biverkningar”

Hydroklortiazid:

Hydroklortiazid kan orsaka eller förvärra vätskebrist, vilket kan leda till störningar i elektrolytbalansen (se avsnitt 4.4).

Vid användning av enbart hydroklortiazid har följande biverkningar rapporterats med ingen känd frekvens:

Infektioner och infestationer

Ingen känd frekvens: Sialadenit

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Ingen känd frekvens: Icke-melanom hudcancer (basaliom och skivepitelcancer)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Trombocytopeni (ibland förknippad med purpura)
Ingen känd frekvens: Aplastisk anemi, hemolytisk anemi, benmärgssvikt, leukopeni, neutropeni, agranulocytos

Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Anafylaktiska reaktioner, överkänslighet
Endokrina systemet	
Ingen känd frekvens:	Otillräcklig terapeutisk balans av diabetes
Metabolism och nutrition	
Vanliga:	Hypomagnesemi
Sällsynta:	Hyperkalcemi
Mycket sällsynta:	Hypokloremisk alkalos
Ingen känd frekvens:	Anorexi, minskad aptit, elektrolytstörning, hyperkolesterolemi, hyperglykemi, hypovolemi
Psykiska störningar	
Ingen känd frekvens:	Rastlöshet
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta:	Huvudvärk
Ingen känd frekvens:	Yrsel
Ögon	
Ingen känd frekvens:	Gult synfält, akut trångvinkelglaukom, choroidal effusion
Blodkärl	
Ingen känd frekvens:	Nekrotiserande vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Illamående
Ingen känd frekvens:	Pankreatit, magbesvär
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Hepatocellulär ikterus, kolestatisk ikterus
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens:	Lupus-liknande syndrom, ljuskänslighetsreaktioner, kutan vaskulit, toxisk epidermal nekrolys, <i>erythema multiforme</i>
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens:	Svaghet
Njuror och urinvägar	
Ingen känd frekvens:	Interstitiell nefrit, funktionsstörning i njurar, glukosuri
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens:	Feber
Undersökningar	
Ingen känd frekvens:	Förhöjda triglyceridvärden

Beskrivning av utvalda biverkningar

Onormal leverfunktion/funktionsstörning i levern

Efter marknadsintroduktionen har onormal leverfunktion/funktionsstörning i levern förekommit vanligtvis hos japanska patienter som använt telmisartan. Patienter med japanskt ursprung får mer sannolikt dessa biverkningar.

Sepsis

I ProfESS-studien observerades en förhöjd incidens av sepsis i telmisartangruppen jämfört med placebogruppen. Finndet kan vara slumpmässigt eller ha ett samband med en mekanism som för närvarande är okänd (se även avsnitt 5.1).

Interstitiell lungsjukdom

Interstitiell lungsjukdom med tidsmässigt samband med användning av telmisartan, har rapporterats efter marknadsintroduktionen. Orsakssambandet har dock inte fastställts.

Icke-melanom hudcancer

Enligt data från epidemiologiska studier har ett samband mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer upptäckts med kumulativa doser (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns begränsat med data om överdosering med telmisartan hos människan. Det är okänt i hur stor grad som hydroklortiazid elimineras i hemodialys.

Symptom

De mest märkbara följderna av överdosering med telmisartan har varit hypotension och takykardi; bradykardi, svindel, kräkningar, förhöjt kreatinivärde i serum och akut njursvikt har också rapporterats.

Elektrolytbrist (hypokalemi, hypokloremi) och hypovolemi orsakad av ökad diures är förknippade med överdosering med hydroklortiazid. De vanligaste tecknen och symptomen på överdos är illamående och sömnhet. Hypokalemi kan orsaka muskelspasmer och/eller förstärka arytmier förknippade med användning av samtidigt använda digitalisglykosider eller vissa antiarytmika.

Behandling

Telmisartan kan inte elimineras ur kroppen med hemodialys. Patienten ska övervakas noggrant och behandlingen ska vara symptomatisk och stöda de vitala funktionerna. Behandlingen bestäms enligt tiden som gått efter överdoseringen och symptomens allvarlighetsgrad. Föreslagna åtgärder är igångsättning av kräkningar och/eller magsköljning. Användning av medicinskt kol kan vara till nytta. Serumets elektrolyter och kreatinin ska övervakas regelbundet. Om hypotension uppträder, ska patienten placeras i ryggläge och snabbt ges salt- och vätskeersättning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Angiotensin II-antagonister och diuretika, ATC-kod: C09DA07.

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion är ett kombinationspreparat som innehåller angiotensin II-receptorblockerare, telmisartan, och tiaziddiuretika, hydroklortiazid. Kombinationen av dessa ämnen har en additiv antihypertensiv effekt som sänker blodtrycket mera än någondera av komponenterna skulle göra ensamt. En Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion-tablett en gång per dag åstadkommer en effektiv och jämn blodtryckssänkning inom det hela terapeutiska dosintervallet.

Verkningsmekanism

Telmisartan är oralt intaget en effektiv och specifik angiotensin II-receptorblockerare av undertyp 1 (typ AT₁). Telmisartan tränger, med en mycket hög affinitet, undan angiotensin II från dess bindningsställe på AT₁-receptorerna av undertyp som ansvarar för de kända effekterna av angiotensin II. Telmisartan saknar en partiell agonistisk effekt på AT₁-receptorn. Telmisartan binds selektivt och långvarigt till AT₁-receptorn. Telmisartan binds inte betydande till andra receptorer, såsom AT₂- och mindre kända AT-receptorer. Den funktionella rollen av dessa receptorer är inte känd, inte heller effekten av eventuell överstimulering av receptorerna som orsakas av angiotensin II, då telmisartan ökar koncentrationen av angiotensin II. Telmisartan minskar plasmans aldosteronkoncentration. Telmisartan hämmar inte humant plasmarenin och orsakar inte heller blockering av jonkanaler. Telmisartan hämmar inte det angiotensinomvandlande enzymet (kininas II), som också bryter ner bradykinin. En ökning av bradykininmedierade biverkningar förväntas därför inte.

En dos på 80 mg telmisartan som gavs till friska frivilliga hämmar nästan fullständigt den blodtryckshöjande effekten av angiotensin II. Effekten som hämmar blodtryckshöjningen varar mer än 24 timmar och är fortfarande mätbar upp till 48 timmar.

Hydroklortiazid är ett tiaziddiuretikum. Mekanismen för den antihypertensiva effekten av tiaziddiuretika är inte fullt känd. Tiazider påverkar njurtubulis förmåga att reabsorbera elektrolyter och ökar direkt utsöndringen av natrium och klorid i ungefär samma grad. Den diuretiska effekten av hydroklortiazid leder till minskad plasmavolym, ökad aktivitet av plasmarenin, ökad aldosteronutsöndring och därmed ökad urinutsöndring av kalium och bikarbonater och minskad serumkoncentration av kalium. Samtidig administrering med telmisartan strävar efter att motverka kaliumförlusten förknippad med dessa diuretika. Detta beror troligtvis på blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet. Med hydroklortiazid börjar diuresen inom ca 2 timmar och den maximala effekten fås efter ca 4 timmar. Effekten varar ca 6–12 timmar.

Farmakodynamisk effekt

Behandling av essentiell hypertension

Den antihypertensiva effekten inträder gradvis inom 3 timmar efter den första dosen telmisartan. Den maximala blodtryckssänkningen uppnås vanligtvis 4–8 veckor efter behandlingsstart och effekten bibehålls under långtidsbehandling. Ambulatoriska blodtrycksmätningar har visat att den antihypertensiva effekten av telmisartan kvarstår över 24 timmar efter dosering och effekten kvarstår också i 4 timmar före den följande dosen. Detta har bekräftats vid den maximala koncentrationen och med mätningar som gjorts precis innan följande dos i placebokontrollerade studier, där förhållandet mellan den minsta och den största effekten (through to peak ratio) var ständigt över 80 % efter intag av 40 och 80 mg telmisartan.

Hos patienter med hypertension sänker telmisartan både det systoliska och det diastoliska blodtrycket utan att påverka hjärtfrekvensen. 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).

I en kontrollerad, dubbelblind klinisk studie (n = 687 patienter som utvärderades avseende effekt) med patienter som inte svarade på kombinationen 80 mg/12,5 mg, sågs en ökning i den blodtryckssänkande

effekten med 2,7/1,6 mmHg (SBP/DBP) med kombinationsbehandlingen 80 mg/25 mg jämfört med kontinuerlig kombinationsbehandling med 80 mg/12,5 mg (skillnad i den genomsnittliga förändringen från baslinjen). I en fortsatt studie med kombinationen 80 mg/25 mg minskade blodtrycket ytterligare (resulterande till en total minskning med 11,5/9,9 mmHg (SBP/DBP)).

I en poolad analys av två liknande 8 veckors placebokontrollerade, dubbelblinda kliniska studier jämfört med valsartan/hydroklortiazid 160 mg/25 mg (n = 2 121 patienter som utvärderades avseende effekt) påvisades en signifikant större blodtryckssänkande effekt med 2,2/1,2 mmHg (SBP/DBP) (skillnad i den genomsnittliga förändringen från baslinjen) med förmån för kombinationen telmisartan/hydroklortiazid 80 mg/25 mg.

Vid abrupt utsättning av behandling med telmisartan, återgår blodtrycket gradvis till blodtrycksnivån före behandlingen under flera dagar, och avbrytningen leder inte till reaktiv blodtryckshöjning (rebound hypertension).

Incidensen av torr hosta var signifikant lägre vid användning av telmisartan jämfört med användning av ACE-hämmare i direkta jämförande kliniska studier med ACE-hämmare och telmisartan.

Klinisk effekt och säkerhet

Kardiovaskulär prevention

I ONTARGET studien (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) jämfördes effekten av telmisartan, ramipril samt kombinationen av telmisartan och ramipril på kardiovaskulära händelser hos 25 620 patienter som var 55 år eller äldre med en historia av kranskärslsjukdom, stroke, TIA, perifer arteriell sjukdom, eller typ 2-diabetes förknippat med tecken på målorganskada (t.ex. retinopati, vänsterkammarmhypertrofi, makro- eller mikroalbuminuri). Denna patientgrupp har en högre risk för kardiovaskulära händelser.

Patienterna randomiserades till en av följande tre behandlingsgrupper: telmisartan 80 mg (n = 8 542), ramipril 10 mg (n = 8 576), eller kombinationen av telmisartan 80 mg och ramipril 10 mg (n = 8 502), och patienterna följdes under en genomsnittlig observationstid på 4,5 år.

Telmisartan uppvisade en liknande effekt som ramipril när det gällde reducering av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av kongestiv hjärtsvikt. Incidensen av det primära effektmåttet var liknande inom telmisartan- (16,7 %) och ramiprilgruppen (16,5 %). Riskkvoten för telmisartan mot ramipril var 1,01 (97,5 % KI 0,93–1,10, p-värde (noninferiority) = 0,0019 vid en marginal på 1,13). Total mortalitet var 11,6 % och 11,8 % hos telmisartan- respektive ramipril-behandlade patienter.

Telmisartan visade liknande effekt som ramipril i det fördefinierade sekundära effektmåttet: kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke [0,99 (97,5 % KI 0,90–1,08, p-värde (non-inferiority) = 0,0004]. Detta effektmått var det primära effektmåttet i referensstudien HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), som utvärderade effekten av ramipril jämfört med placebo. I TRANSCEND studien randomiserades patienter som var intoleranta mot ACE-hämmare, men med i övrigt samma inklusionskriterier som i ONTARGET, till telmisartan 80 mg (n = 2 954) eller placebo (n = 2 972), båda givna utöver standardbehandling. Den genomsnittliga uppföljningstiden var 4 år och 8 månader. Ingen statistiskt signifikant skillnad i incidens av det primära sammansatta effektmåttet (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke, eller sjukhusinläggning på grund av kongestiv hjärtsvikt) hittades [15,7 % i telmisartangruppen och 17,0 % i placebogruppen med riskkvot på 0,92 (95 % KI 0,81–1,05, p = 0,22)]. Det fanns tecken på nytta av telmisartan jämfört med placebo i det fördefinierade sekundära sammansatta effektmåttet (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 nytta med avseende på kardiovaskulär mortalitet (riskkvot 1,03, 95 % KI 0,85–1,24).

Hosta och angioödem rapporterades mindre frekvent hos patienter som behandlades med telmisartan än hos patienter som behandlades med ramipril, medan hypotoni rapporterades mer frekvent med telmisartan.

Kombinationen av telmisartan och ramipril gav ingen ytterligare nytta framför ramipril eller telmisartan givet ensamt. Kardiovaskulär mortalitet eller total mortalitet var numeriskt högre vid kombinationsbehandling. Det var dessutom en signifikant högre incidens av hyperkalemi, njursvikt, hypotension och svimningar i kombinationsgruppen. Därför rekommenderas inte användningen av telmisartan och ramipril i kombination för denna patientgrupp.

I PRoFESS-studien "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" inkluderande patienter över 50 år eller äldre, som nyligen genomgått stroke, noterades en ökad incidens av sepsis i telmisartangruppen jämfört med placebogruppen, 0,70 % jämfört med 0,49 % [RR 1,43 (95 % KI 1,00–2,06)]; incidensen av fatal sepsis var förhöjd hos patienter som behandlades med telmisartan (0,33 %) jämfört med patienter som använt 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 ett slumpmässigt fynd eller ha ett samband med en mekanism som för närvarande inte är känd.

I två stora randomiserade, kontrollerade studier (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes samtidig användning av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

I ONTARGET-studien hade patienterna tidigare haft kardiovaskulära eller cerebrovaskulära sjukdomar eller typ 2-diabetes förknippat med tecken på målorganskada. För mer detaljerad information, se ovan under rubriken "Kardiovaskulär prevention".

I VA NEPHRON-D-studien hade patienterna typ 2-diabetes och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension 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 ska därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

I ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) studien testades nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med både typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var till antalet vanligare i aliskirengruppen än i placebogruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och njursvikt) rapporterades med högre frekvens i aliskirengruppen än i placebogruppen.

Epidemiologiska studier har visat att långtidsbehandling med hydroklortiazid leder till minskad risk för kardiovaskulär mortalitet och morbiditet.

Effekten av den fasta kombinationen telmisartan/hydroklortiazid på mortalitet eller kardiovaskulär morbiditet är för närvarande inte känd.

Icke-melanom hudcancer

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basaliom och 8 629 fall av skivepitelcancer matchade mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Användning av höga hydroklortiaziddoser ($\geq 50\,000$ mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för basaliom och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-responssamband sågs för både basaliom och skivepitelcancer. En annan studie visade ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 populationskontroller, med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en

oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för höga doser (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för användning av preparat som innehåller telmisartan/hydroklortiazid för alla grupper av den pediatrika populationen för behandlingen av hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Samtidig administrering av hydroklortiazid och telmisartan verkar inte ha någon effekt på någondera ämnes farmakokinetik hos friska personer.

Absorption

Telmisartan: Den maximala koncentrationen av telmisartan uppnås inom ½–1½ timmar efter oral administrering. Med en dos på 40 mg är biotillgängligheten 42 % och med en dos på 160 mg är den 58 %. Mat minskar biotillgängligheten av telmisartan en aning, varvid plasmakoncentration-tidgrafens area (AUC) minskar med dosen 40 mg med ca 6 % och med dosen 160 mg med ca 19 %.

Plasmakoncentrationerna är lika stora tre timmar efter administreringen, oberoende om telmisartan tas på tom mage eller i samband med måltid. Den begränsade minskningen av AUC förväntas inte minska på den terapeutiska effekten. Telmisartan kumuleras inte signifikant i plasma med upprepade doser.

Hydroklortiazid: Den maximala koncentrationen av hydroklortiazid uppnås ca 1–3 timmar efter oral administrering av Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion. Biotillgängligheten av hydroklortiazid var ca 60 % baserat på den kumulativa njurutsöndringen.

Distribution

Telmisartan binder nästan fullständigt till plasmans proteiner (> 99,5 %), främst till albumin och surt alfa-1-glykoprotein. Den skenbara distributionsvolymen av telmisartan är ca 500 liter, vilket tyder på vävnadsbindning.

Hydroklortiazid binder 68-procentigt till plasmaproteinerna och dess skenbara distributionsvolym är 0,83–1,14 l/kg.

Metabolism

Telmisartan metaboliseras genom konjugation och bildar en farmakologiskt inaktiv acylglukuronid. Glukuronid av moderssubstanten är den enda metaboliten som har identifierats hos människan. Efter en engångsdos av ¹⁴C-märkt telmisartan representerar glukuroniden ca 11 % av den mätta radioaktiviteten i plasma. Cytokrom P450-isozymer deltar inte i metabolismen av telmisartan. Hydroklortiazid metaboliseras inte hos människa.

Eliminering

Telmisartan: Från oralt eller intravenöst administrerat ¹⁴C-märkt telmisartan eliminerades största delen (> 97 %) genom att utsöndras via gallan till avföringen. Endast små mängder utsöndrades i urinen. Totala clearance av telmisartan efter oral administrering är > 1 500 ml/min. Halveringstiden för elimineringens slutfas var > 20 timmar.

Hydroklortiazid utsöndras nästan fullständigt oförändrat i urinen. Ca 60 % av en oral dos elimineras inom 48 timmar. Njurclearance är ca 250–300 ml/min. Halveringstiden för elimineringens slutfas av hydroklortiazid är 10–15 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Telmisartan: Farmakokinetiken av oralt administrerat telmisartan är icke-linjärt inom dosintervallet 20–160 mg. Med en högre dos erhålls en proportionellt större plasmakoncentration (C_{max} och AUC). Farmakokinetiken av hydroklortiazid är linjär.

Farmakokinetik hos specifika populationer

Äldre patienter

Farmakokinetiken av telmisartan skiljer sig inte hos äldre patienter och patienter under 65 år.

Kön

Plasmans telmisartankoncentrationer är vanligtvis 2–3 gånger högre hos kvinnor än hos män. I kliniska studier observerades dock inte ett signifikant ökat blodtryckssvar eller en ökad frekvens av ortostatisk hypotension hos kvinnor. Dosjustering krävs inte.

Hos kvinnor var koncentrationerna av hydroklortiazid i plasma indikativt större än hos män. Detta anses inte ha någon klinisk betydelse.

Njursvikt

Njurutsöndringen påverkar inte clearance av telmisartan. Det finns en del erfarenhet av behandling av patienter med lindrig eller måttlig njursvikt (kreatininclearance 30–60 ml/min, medeltal ca 50 ml/min), och på basen av detta krävs inte dosjustering hos patienter med försvagad njurfunktion. Telmisartan kan inte elimineras ur blodet med hemodialys. Hos patienter med njursvikt fördröjs elimineringshastigheten av hydroklortiazid.

I en vanlig studie med patienter med genomsnittlig kreatininclearance på 90 ml/min, förlängdes eliminerings halveringstid av hydroklortiazid. Hos patienter vars njurar inte fungerar över huvud taget, var eliminerings halveringstid ca 34 timmar.

Leversvikt

Farmakokinetiska studier utförda med patienter med leversvikt visade att den absoluta biotillgängligheten ökade till nästan 100 %. Elimineringens halveringstid förändras inte hos patienter med funktionsstörning i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga ytterligare prekliniska studier har genomförts med det fasta doskombinationspreparatet 80 mg/25 mg. I tidigare prekliniska säkerhetsstudier där telmisartan och hydroklortiazid gavs samtidigt till normotensiva råttor och hundar, orsakade doser jämförbara med människans kliniska, terapeutiska dos, som orsakar exponering, inga sådana fynd som inte redan skulle ha upptäckts vid administrering av endera läkemedel enskilt. De observerade toxiska fynden verkar inte ha någon betydelse för terapeutisk användning hos människan.

Toxikologiska fynd, som redan är välkända från prekliniska studier med ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare, var: minskning av erytrocyternas parametrar (erythrocyter, hemoglobin, hematokrit), förändringar i njurarnas hemodynamik (ökad ureakväve- och kreatininkoncentration i blodet), ökad reninaktivitet i plasma, hypertrofi/hyperplasi av juxtaglomerulära celler samt skador i magsäckens slemhinna. Slemhinneskadorna kunde undvikas/förbättras med en oral saltlösning och genom att inkvartera djuren i grupper. Hos hundar upptäcktes dilatation och atrofi av njurtubulus. Dessa fynd anses bero på de farmakologiska effekterna av telmisartan.

Tydliga bevis på en teratogen effekt observerades inte, dock observerades en effekt på avkomlingarnas postnatale utveckling, såsom minskad födelsevikt och fördröjd öppning av ögonen, med toxiska dosnivåer med telmisartan.

Telmisartan visade inga tecken på mutagenicitet eller relevant klastogen aktivitet vid *in vitro*-studier och inga tecken på karcinogenicitet hos råttor och mus.

Från undersökningar gjorda med hydroklortiazid har man fått motstridiga bevis på genotoxisk och karcinogen effekt i vissa experimentella modeller.

Eventuell fostertoxicitet av kombination med telmisartan och hydroklortiazid, se avsnitt 4.6.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Povidon K25 (E1201)
Krospovidon (E1202)
Magnesiumstearat (E572)
Meglumin
Natriumhydroxid (E524)
Laktosmonohydrat
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Hypromellos (Hydroxipropylmetylcellulosa) (E464)
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Gul järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Telmisartan/Hydrochlorothiazide Orion-tabletterna är packade i aluminium/aluminium-blisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 56 eller 98 tabletter i blisterförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30856

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för den senaste förnyelsen: 7.1.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.7.2024