

28. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Telmisartan "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 26911

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Telmisartan "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En tablet indeholder 20 mg telmisartan.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 108,675 mg lactose (som lactose monohydrat).

En tablet indeholder 40 mg telmisartan.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 217,35 mg lactose (som lactose monohydrat).

En tablet indeholder 80 mg telmisartan.

Hjælpestoffer med kendt effekt:

Hver tablet indeholder 434,70 mg lactose (som lactose monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Gule runde tabletter med "20" præget på den ene side, og "T" på den anden.

Gule kapselformede tabletter med "40" præget på den ene side og "T" på den anden.

Gule kapselformede tabletter med "80" præget på den ene side og "T" på den anden.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Hypertension

Behandling af essentiel hypertension hos voksne.

Kardiovaskulær forebyggelse

Reduktion af kardiovaskulær morbiditet hos patienter med:

1) manifest arteriotrombotisk kardiovaskulær sygdom (koronar hjertesygdom, apopleksi eller perifer arteriesygdom i anamnesen) eller

2) type 2-diabetes med dokumenteret organpåvirkning.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Behandling af essentiel hypertension*

Den normale dosis er 40 mg én gang daglig. Hos nogle patienter kan blodtrykket kontrolleres tilfredsstillende med blot 20 mg én gang daglig. Ved utilstrækkelig virkning, kan telmisartandosis øges op til højst 80 mg én gang daglig. Alternativt, kan telmisartan anvendes i kombination med et diuretikum af thiazidgruppen, såsom hydrochlorthiazid. Hydrochlorthiazid har en additiv virkning på telmisartans blodtrykssænkende virkning. Efter generelt 4-8 ugers behandling, vil den maksimale blodtrykssænkende virkning være opnået, hvilket skal tages i betragtning ved overvejelser om dosisforøgelse (se pkt. 5.1).

*Forebyggelse af kardiovaskulær sygdom*

Anbefalet dosis er 80 mg én gang daglig. Det vides ikke, om lavere doser end 80 mg telmisartan reducerer kardiovaskulær morbiditet.

Ved opstart af telmisartan til reduktion af kardiovaskulær morbiditet anbefales tæt monitorering af blodtryk og muligvis en justering af samtidigt administreret blodtryksmedicin.

*Specielle populationer:*

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Der er utilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion og for patienter, som er i hæmodialyse. Til disse patienter anbefales en startdosis på 20 mg (se pkt. 4.4.).

*Nedsat leverfunktion*

Dosis bør ikke overskride 40 mg hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

*Pædiatrisk population*

Telmisartan "Stada" bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning.

Administration

Telmisartan kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne (se pkt. 6.1)
* andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6)
* obstruktive galdelidelser
* svært nedsat leverfunktion
* samtidig brug af Telmisartan "Stada" og produkter der indeholder aliskiren er kontraindikeret hos patienter med diabetis millitus og nedsat nyrefunktion (GRF < 60 ml/min/1.73 m2) (se pkt. 4.5 og 5.1).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Graviditet

Angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes under graviditet. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, medmindre fortsat behandling med angiotensin II-receptor­antagonist er påkrævet. I tilfælde af konstateret graviditet skal behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Nedsat leverfunktion

Telmisartan "Stada" må ikke gives til patienter med kolestase, obstruktive galdelidelser eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3), idet telmisartan overvejende udskilles med galden. Hos disse patienter kan man forvente at se nedsat hepatisk clearance af telmisartan. Der bør udvises forsigtighed, når Telmisartan "Stada" bruges til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Renovaskulær hypertension

Der er øget risiko for alvorlig hypotension og nyreinsufficiens, når patienter med bilateral nyrearteriestenose eller stenose af arterien til en enkelt fungerende nyre behandles med lægemidler, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Nedsat nyrefunktion og nyretransplantation

Når Telmisartan "Stada" anvendes til patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales periodisk kontrol af serumniveauerne for kalium og kreatinin. Der er ingen erfaring med anvendelse af Telmisartan "Stada" til patienter, der kort tid forinden har fået foretaget en nyretransplantation.

Intravaskulær hypovolæmi

Specielt efter den første dosis af Telmisartan "Stada" kan der forekomme symptomatisk hypotension hos patienter, som har for lavt volumen i blodbanen eller natriummangel på grund af kraftig diuretisk behandling, saltfattig diæt, diarré eller opkastning. Sådanne tilstande bør korrigeres før behandling med Telmisartan "Stada". Volumen- og/eller natriumdepletering bør korrigeres før behandling med Telmisartan "Stada".

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin IIreceptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1).

Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

Andre tilstande med stimulering af renin-angiotensin-aldosteronsystemet

Hos patienter, hvis vaskulære tonus og nyrefunktion overvejende afhænger af renin angiotensinaldosteronsystemets aktivitet (f.eks. patienter med svær højresidig hjerteinsufficiens eller tilgrundliggende nyresygdom, herunder nyrearteriestenose), har behandling med lægemidler, som påvirker dette system, såsom telmisartan, været forbundet med akut hypotension, hyperazotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt (se pkt. 4.8).

Primær aldosteronisme

Patienter med primær aldosteronisme vil generelt ikke respondere på antihypertensiva, som virker ved at hæmme renin-angiotensinsystemet. Derfor frarådes brug af telmisartan.

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved brug af andre vasodilatatorer, bør særlig forsigtighed udvises hos patienter, der lider af aortaeller mitralklapstenose eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Diabetes patienter i behandling med insulin eller antidiabetika

Hos disse patienter kan hypoglykæmi forekomme under behandling med telmisartan. Derfor bør en tilstrækkelig blodglukose monitorering overvejes, en dosis justering af insulin eller antidiabetika kan være også nødvendig.

Hyperkaliæmi

Medicin, som påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan forårsage hyperkaliæmi.

Hyperkaliæmi kan være fatal for ældre, for patienter med nedsat nyreinsufficiens, for diabetespatienter, for patienter i behandling med andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauet og/eller for patienter med tilstødende komplikationer.

Før start af behandling med flere typer medicin, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet bør man nøje afveje fordele og ulemper mod hinanden.

De væsentlige risikofaktorer, hvor hyperkaliæmi kan forekomme, er:

* diabetes mellitus, nedsat nyrefunktion, alder (> 70 år)
* samtidig anvendelse af lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet og/eller kaliumtilskud. Lægemidler, der kan udløse hyperkaliæmi er kaliumholdige saltsubstitutter, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, non steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs, herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunosuppressiva (cyclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.
* tilstødende komplikationer, især dehydrering, akut hjertedekompensation, metabolsk acidose, forværring af nyrefunktionen, akut forværring af nyrernes tilstand (f.eks. ved infektiøse sygdomme), cellenedbrydning (f.eks. ved akut ekstremitetiskæmi, rabdomyolyse, større traumer).

Det anbefales at monitorere serumkalium nøje hos patienter i risikogruppen (se pkt. 4.5).

Intestinalt angioødem

Der er indberettet intestinalt angioødem hos patienter i behandling med angiotensin II-receptorantagonister (se pkt. 4.8). Disse patienter havde mavesmerter, kvalme, opkastning og diarré. Symptomerne forsvandt efter seponering af angiotensin II-receptorantagonister. Hvis der diagnosticeres intestinalt angioødem, bør telmisartan seponeres, og der bør iværksættes passende overvågning, indtil symptomerne er forsvundet fuldstændigt.

Etniske forskelle

Som ved ACE-hæmmere synes telmisartan og andre angiotensin II-receptorantagonister at virke mindre blodtrykssænkende hos negroide end hos ikke-negroide personer. Dette skyldes muligvis en hyppigere forekomst af lavt reninniveau i den hypertensive negroide population.

Andet

Som ved andre antihypertensiva, kan en for kraftig reduktion af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i myokardieinfarkt eller apopleksi (slagtilfælde).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder lactose monohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

Som for andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan telmisartan fremprovokere hyperkaliæmi (se pkt. 4.4). Risikoen kan øges, hvis behandlingen kombineres med andre lægemidler, der også kan fremprovokere hyperkaliæmi. Lægemidler, der kan udløse hyperkaliæmi: Kaliumholdige saltsubstitutter, kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister, non steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs herunder selektive COX-2-hæmmere), heparin, immunosuppressiva (cyclosporin eller tacrolimus) og trimethoprim.

Forekomsten af hyperkaliæmi er relateret til risikofaktorer. Risikoen er større i tilfælde af ovennævnte behandlingskombinationer. Risikoen er i særdeleshed høj ved samtidig behandling med kaliumbesparende diuretika, og med kaliumholdige saltsubstitutter. Derimod er kombinationer med ACE-hæmmere eller NSAID mindre risikable, forudsat at de foreskrevne forholdsregler følges.

Nedenstående kombinationer frarådes.

*Kaliumbesparende diuretika eller kaliumtilskud*

Angotensin II-receptorantagonister, såsom telmisartan, mindsker diuretisk fremkaldt kaliumtab. Kaliumbesparende diuretika som spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid, kaliumtilskud eller kaliumholdige saltsubstitutter kan medføre en signifikant stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed og hyppigt udføres monitorering af serumkalium, hvis en sådan samtidig behandling er nødvendig på grund af dokumenteret hypokaliæmi.

*Lithium*

Der er rapporteret reversible stigninger i serum-lithiumkoncentrationerne samt toksicitet ved samtidig behandling med lithium og ACE-hæmmere. I sjældne tilfælde er dette også set ved behandling med angiotensin II-receptorantagonister, herunder telmisartan. Hvis denne kombination skønnes nødvendig, tilrådes tæt monitorering af serum-lithium­niveauet.

Nedenstående kombinationer kræver forsigtighed.

*Non steroide antiinflammatoriske lægemidler*

NSAID (f.eks. acetylsalicylsyre) i doser beregnet til antiinflammatorisk behandling, COX-2-hæmmere og ikke-selektive NSAID) kan muligvis nedsætte den antihypertensive virkning af angiotensin II-receptorantagonister. Samtidig behandling med angiotensin II-receptorantagonister og stoffer, der hæmmer cyclooxygenasen kan medføre en yderligere svækkelse af nyrefunktionen hos nogle patienter, der allerede har nedsat nyrefunktion (såsom dehydrerede patienter eller ældre patienter). Der kan tillige opstå akut nyresvigt, som i de fleste tilfælde er reversibelt. Derfor bør samtidig behandling foregå under nøje overvågning, især af ældre patienter. Patienterne skal indtage tilstrækkeligt med væske, og den behandlende læge bør være opmærksom på nødvendigheden af at monitorere nyrefunktionen efter initiering af samtidig behandling og periodisk derefter.

I et studie medførte samtidig administration af telmisartan og ramipril en op til 2.5 gange øgning af AUC0-24 og Cmax af ramipril og ramiprilat. Den kliniske relevans af denne observation er ikke kendt.

*Vanddrivende (thiazider eller loop diuretika)*

Der kan opstå volumendepletion og risiko for hypotension ved initiering af behandling med telmisartan, hvis patienten forudgående har modtaget behandling med høje doser af diuretika såsom furosemid (loop diuretika) og hydrochlorthiazid (thiazid diuretika).

Vær opmærksom ved samtidig brug med nedenstående.

*Andre antihypertensive lægemidler*

Den blodtryksnedsættende virkning af telmisartan kan øges ved samtidig behandling med andre antihypertensive lægemidler.

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron­systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren, er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Ud fra de farmakologiske egenskaber må det forventes, at den hypotensive virkning af alle antihypertensiva inklusive telmisartan vil forstærkes af følgende lægemidler: Baclofen, amifostine. Endvidere kan ortostatisk hypotension blive forværret af alkohol, barbiturater, narkotika eller antidepressiva.

*Corticosteroider (systemisk administration)*

Reducerer den antihypertensive virkning.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

|  |
| --- |
| I første trimester kan behandling med angiotensin II-receptorantagonister ikke anbefales (se pkt. 4.4). I andet og tredje trimester er behandling med angiotensin II-receptorantagonister kontraindiceret (se pkt. 4.3 og 4.4). |

Ud fra de epidemiologiske data, kan man ikke konkludere, at behandling med ACE-hæmmere i første trimester medfører en risiko for teratogenicitet. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en lille risiko. Selvom der ikke findes kontrollerede epidemiologiske data for angiotensin II-receptorantagonister, kan der være en lignende risiko for denne lægemiddelklasse. Patienter, som planlægger graviditet, bør skifte til en alternativ antihypertensiv behandling, der er sikker at anvende for gravide, med mindre fortsat behandling med angiotensin II-receptorantagonister er påkrævet. I tilfælde af graviditet bør behandling med angiotensin II-receptorantagonister straks seponeres, og alternativ behandling påbegyndes.

Behandling i andet og tredje trimester med angiotensin II-receptorantagonister kan medføre human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinkelse af knogledannelsen i kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi). (Se pkt. 5.3). Hvis angiotensin II-receptorantagonister har været anvendt efter start af andet trimester, bør nyrefunktionen og kraniet kontrolleres ved hjælp af ultralyd.

Spædbørn, hvis mødre har anvendt angiotensin II-receptorantagonister, bør observeres nøje for hypertension (se pkt. 4.3 og 4.4.).

Amning

Det frarådes at anvende Telmisartan "Stada" ved amning, idet der ikke findes tilgængelige data vedrørende brug af Telmisartan "Stada" ved amning. Som alternativ anbefales behandlingsregimer med bedre etablerede sikkerhedsprofiler ved amning, specielt ved amning af nyfødte og præmature spædbørn.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Man bør dog være opmærksom på, at der ved antihypertensiv behandling lejlighedsvis kan forekomme svimmelhed eller døsighed.

**4.8 Bivirkninger**

I kontrollerede studier med hypertensionspatienter var den samlede forekomst af bivirkninger ved brug af telmisartan (41,4 %), sædvanligvis sammenlignelig med placebo (43,9 %). Hyppigheden af bivirkninger var ikke dosisrelateret, og der var ingen korrelation med patienternes køn, alder eller race. Sikkerhedsprofilen for telmisartan for patienter i behandling for at reducere kardiovaskulær morbiditet er i overensstemmelse med, hvad der tidligere er fundet for patienter med hypertension.

Bivirkningsreaktionerne vist nedenfor er indsamlet fra kontrollerede kliniske studier med hypertensionspatienter og fra post marketing rapporter. I listningen af bivirkninger er også medtaget alvorlige hændelser og hændelser, som førte til behandlingsstop, i tre kliniske langtidsstudier med i alt 21.642 patienter, behandlet med telmisartan i op til 6 år for at reducere kardiovaskulær morbiditet.

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed ud fra følgende konvention:

Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Infektiøse og parasitære sygdomme**

*Ikke almindelig:* Infektion i øvre luftveje herunder faryngitis og sinuitis, urinvejsinfektion herunder cystitis

*Sjælden:* Sepsis inklusive sepsis med fatalt udfald1

**Blod og lymfesystem**

*Ikke almindelig:* Anæmi

*Sjælden:* Eosinofili, trombocytopeni

**Immunsystemet**

*Sjælden:* Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed

**Metabolisme og ernæring**

*Ikke almindelig:* Hyperkaliæmi

*Sjælden:* Hypoglykæmi (diabetiske patienter)

**Psykiske forstyrrelser**

*Ikke almindelig:* Søvnløshed, depression

*Sjælden:* Angst

**Nervesystemet**

*Ikke almindelig:* Synkope

*Sjælden:* Somnolens

**Øjne**

*Sjælden:* Synsforstyrrelser

**Øre og labyrint**

*Ikke almindelig:* Vertigo

**Hjerte**

*Ikke almindelig:* Bradykardi

*Sjælden:* Takykardi

**Vaskulære sygdomme**

*Ikke almindelig:* Hypotension2, ortostatisk hypotension

**Luftveje, thorax og mediastinum**

*Ikke almindelig:* Dyspnø, hoste

*Meget sjælden:* Interstitiel lungesygdom4

**Mave-tarm-kanalen**

*Ikke almindelig:* Abdominalsmerter, diare, dyspepsi, flatulens, opkastning

*Sjælden:* Mundtørhed, gastrointestinalt ubehag

**Lever og galdeveje**

*Sjælden:* Abnormal leverfunktion/leversydom3

**Hud og subkutane væv**

*Ikke almindelig:* Pruritus, hyperhidrose, udslæt

*Sjælden:* Angioødem (også med fatal udgang), eksem, erythema, urticaria, medikamentelt udløst udslæt, toksisk hududslæt

**Knogler, led, muskler og bindevæv**

*Ikke almindelig:* Rygsmerter (f.eks. iskias), muskelkramper, myalgi

*Sjælden:* Artralgi, smerter i ekstremiteter, senesmerter (tendinitislignende symptomer)

**Nyrer**

*Ikke almindelig:* Nedsat nyrefunktion herunder akut nyresvigt

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet**

*Ikke almindelig:* Brystsmerter, asteni (træthed)

*Sjælden:* Influenzalignende symptomer

**Undersøgelser**

*Ikke almindelig:* Forhøjet kreatinin

*Sjælden:* Nedsat hæmoglobin, forhøjet urinsyre, forhøjede leverenzymer, forhøjet kreatininfosfokinase

1, 2, 3, 4: For yderligere beskrivelse, se underafsnittet "Beskrivelse af særlige bivirkninger".

Beskrivelse af særlige bivirkninger

*Sepsis*

1I PRoFESS-studiet blev der set en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo. Observationen kan være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt (se pkt. 5.1).

*Hypotension*

2Denne bivirkning var rapporteret som almindeligt forekommende hos patienter med kontrolleret blodtryk, der ud over standardbehandling fik telmisartan for at reducere kardiovaskulær morbiditet.

*Abnormal leverfunktion / leversydom*

3De fleste tilfælde af abnormal leverfunktion / leversygdom fra post-marketing erfaring forekom hos japanske patienter. Det er almindelig kendt, at det fortrinsvis er japanske patienter, som oplever disse bivirkninger.

*Interstitiel lungesygdom*

4Tilfælde af interstitiel lungesygdom er rapporteret fra post-marketing erfaring i forbindelse med indtag af telmisartan. Der er imidlertid ikke påvist causal sammenhæng.

*Intestinalt angioødem*

Tilfælde af intestinalt angioødem er blevet rapporteret efter brug af angiotensin II-receptorantagonister (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er begrænsede erfaringer med overdosering hos mennesker.

Symptomer:

De mest udtalte symptomer ved telmisartanoverdosering er hypotension og takykardi. Bradykardi, svimmelhed, øget serumkreatinin og akut nyresvigt er også set.

Behandling:

Telmisartan kan ikke fjernes ved hæmodialyse. Patienten bør monitoreres nøje, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Behandlingen afhænger af den tid, der er forløbet siden indtagelse og af symptomernes sværhedsgrad. Provokeret opkastning og/eller maveudskylning er mulige behandlinger. Aktivt kul kan ofte med fordel anvendes ved behandlingen af overdosis. Serumelektrolytter og kreatinin skal bestemmes regelmæssigt. Ved hypotension skal patienten lægges i rygleje, og der skal hurtigt gives salt- og væskesubstitution.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Angiotensin II-antagonister, almindelige, ATC-kode: C09CA07.

Virkningsmekanisme

Telmisartan er en oralt administreret aktiv specifik angiotensin II-receptorsubtype 1 (AT1)-antagonist.

Telmisartan displacerer angiotensin II med meget høj affinitet fra dets bindingssted på AT1-receptorsubtypen, som er ansvarlig for de kendte virkninger af angiotensin II. Telmisartan udviser ingen partiel agonistaktivitet ved AT1-receptoren. Telmisartan bindes selektivt til AT1-receptoren. Bindingen opretholdes i lang tid. Telmisartan udviser ikke affinitet til andre receptorer, herunder AT2 og andre mindre karakteriserede AT-receptorer. Funktionen af disse receptorer er ikke kendt, dette gælder også effekten af deres mulige overstimulering af angiotensin II, hvis niveau øges af telmisartan. Plasma-aldosteron­niveauet sænkes med telmisartan. Telmisartan hæmmer ikke human plasmarenin, og det blokerer ikke ionkanalerne. Telmisartan hæmmer ikke "angiotensin-convertingenzyme" (kininase-II enzymet), som også nedbryder bradykinin. Derfor forventes det ikke, at bradykininmedierede bivirkninger potenseres. En dosis på 80 mg telmisartan givet til raske frivillige hæmmer næsten fuldstændigt en angiotensin IIprovokeret blodtryksforhøjelse. Denne hæmmende effekt vedvarer i mere end 24 timer og kan måles i op til 48 timer.

Klinisk effekt og sikkerhed

*Behandling af essentiel hypertension*

Efter administration af den første dosis telmisartan indtræder den antihypertensive effekt gradvist indenfor 3 timer. Den maksimale reduktion i blodtrykket opnås generelt 4-8 uger, efter behandlingen er påbegyndt og fastholdes gennem langtidsbehandling.

Den antihypertensive virkning holder sig konstant i 24 timer efter dosering, hvilket også gælder de sidste 4 timer forud for næste dosis, som påvist ved døgnblodtryksmålinger. Dette er bekræftet ved målinger, der blev foretaget på tidspunktet for maksimal effekt og umiddelbart forud for den næste dosis (trough/peak ratio var over 80 % efter dosering af 40 mg og 80 mg telmisartan i alle placebokontrollerede kliniske studier). Der er en tydelig trend mod en dosisafhængighed i forhold til tid til tilbagevenden til baseline for det systoliske blodtryk (SBT). De tilsvarende data for det diastoliske blodtryk (DBT) var modstridende.

Hos patienter med hypertension reducerer telmisartan både det systoliske og det diastoliske blodtryk uden at påvirke pulsen. Lægemidlets diuretiske og natriuretiske virkningsmekanisme, som andel af den blodtrykssænkende effekt, er endnu ikke klarlagt. Telmisartans antihypertensive virkning er sammenlignelig med virkningen af andre klasser af antihypertensive lægemidler (påvist i kliniske studier, der sammenlignede telmisartan med amlodipin, atenolol, enalapril, hydrochlorthiazid og lisinopril).

Ved pludselig seponering af telmisartan, vil blodtrykket gradvist returnere til værdierne fra før behandlingsstart over en periode på flere dage, uden at der ses tegn på "rebound"-hypertension.

Forekomsten af tør hoste var signifikant lavere hos de patienter, der blev behandlet med telmisartan end hos dem, der blev behandlet med ACE-hæmmere i kliniske studier, som direkte sammenlignede disse to antihypertensive behandlinger.

*Kardiovaskulær forebyggelse*

**ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) sammenligner virkningen af telmisartan, ramipril og kombinationen af telmisartan og ramipril på kardiovaskulære hændelser hos 25.620 patienter. Patienterne tilhørte alle en population med risiko for at få en kardiovaskulær hændelse. De var 55 år eller ældre og havde en anamnese med koronararteriesygdom, apopleksi, transitorisk cerebral iskæmi (TCI), perifer arteriel sygdom eller diabetes mellitus type 2 med en organpåvirkning (f.eks. retinopati, venstre ventrikel hypertrofi, makroeller mikroalbuminuri).

De tre randomiseringsgrupper var følgende: Telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) eller en kombination af telmisartan 80 mg og ramipril 10 mg (n = 8.502). Patienterne blev fulgt i gennemsnit 4,5 år.

Telmisartan havde samme virkning som ramipril mht. reduktion i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt). Forekomsten af hændelser svarende til det primære endepunkt var ens for telmisartan (16,7 %) og ramipril (16,5 %). Hazard ratio for telmisartan *vs.* ramipril var 1,01 (97,5 % CI 0,93-1,10, p (non-inferioritet) =0,0019 ved en margin på 1,13). Død af alle årsager var 11,6 % henholdsvis 11,8 % for telmisartan- og ramiprilbehandlede patienter.

Mht. det prædefinerede sekundære endepunkt (reduktion af kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt og ikke-fatal apopleksi) – som var identisk med det primære endepunkt i HOPEstudiet (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) blev telmisartan fundet ligeværdig med ramipril [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08, p (non-inferioritet) = 0,0004)]. I HOPE-studiet blev virkningen af ramipril *vs.* placebo undersøgt.

I TRANSCEND-studiet randomiseredes patienter, der var intolerante over for ACE-hæmmere, men i øvrigt med de samme inklusionskriterier som i ONTARGET studiet, til enten 80 mg telmisartan (n=2.954) eller placebo (n=2.972). Dette blev givet i tillæg til standardbehandlingen. Behandlingsperioden var i gennemsnit 4 år og 8 måneder. Der blev ikke fundet statistisk forskel i det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt, ikke-fatal apopleksi eller hospitalsindlæggelse pga. hjertesvigt) [15,7 % i telmisartangruppen og 17,0 % i placebogruppen med en hazard ratio på 0,92 (95 % CI 0,81-1,05; p=0,22)]. Der var evidens for en fordel ved telmisartan i forhold til placebo i det præspecificerede sekundære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt og ikke-fatal apopleksi) [0,87 (95 % CI 0,76-1,00; p = 0,048)]. Der var ikke evidens for reduktion af kardiovaskulær mortalitet i forhold til placebo (hazard ratio 1,03, CI 0,85-1,24).

Hoste og angioødem blev sjældnere rapporteret af patienter behandlet med telmisartan end af patienter behandlet med ramipril, mens hypotension oftere blev rapporteret af patienter behandlet med telmisartan. Kombinationen af telmisartan og ramipril havde ikke nogen additiv virkning i forhold til ramipril og telmisartan alene. Kardiovaskulær død eller død af andre årsager var numerisk højere ved administration af kombinationen. Derudover fandtes en signifikant højere insidens af hyperkaliæmi, nyresvigt, hypotension og synkope med kombinationsbehandlingen. Kombination af ramipril og telmisartan kan derfor ikke anbefales til denne patientpopulation.

I studiet "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS) hos patienter på 50 år og ældre, som for nylig har oplevet stroke, blev der observeret en øget incidens af sepsis hos patienter behandlet med telmisartan sammenlignet med placebo, 0,70 % vs 0,49 % [RR 1,43 (95 % sikkerhedsinterval 1,00-2,06)]; incidensen af fatale sepsistilfælde var øget hos patienter, som fik telmisartan (0,33 %) vs. patienter, som fik placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % sikkerhedsinterval 1,14- 3,76)]. Den observerede øgede forekomst af sepsis forbundet med brugen af telmisartan kan enten være en tilfældighed eller relateret til en mekanisme, som på nuværende tidspunkt ikke er kendt.

Kombinationen af en ACE-hæmmer og en angiotensin II-receptorantagonist er undersøgt i to store randomiserede, kontrollerede studier (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET var et studie med patienter, der havde en anamnese med kardiovaskulær eller

cerebrovaskulær sygdom, eller som havde type 2-diabetes mellitus med tegn på organpåvirkning.

VA NEPHRON-D var et studie med patienter med type 2-diabetes mellitus og diabetisk nefropati.

Disse studier viste ikke signifikant bedre effekt på renal og/eller kardiovaskulære mål og mortalitet sammenlignet med monoterapi, mens en øget risiko for hyperkaliæmi, akut nyrepåvirkning og/eller forhøjet blodtryk observeredes. På baggrund af de fælles farmakodynamiske egenskaber er disse resultater også relevante for andre ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister.

ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør derfor ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var et studie, der skulle undersøge fordelen ved at tilføje aliskiren til standardbehandling med en ACEhæmmer eller en angiotensin II-receptorantagonist hos patienter med type 2-diabetes mellitus og kronisk nyresygdom, kardiovaskulær sygdom eller begge. Dette studie blev afsluttet tidligt pga. en øget risiko for bivirkninger. Både kardiovaskulære dødsfald og apopleksi var numerisk hyppigere forekommende i aliskiren-gruppen end i placebogruppen, og bivirkninger og relevante alvorlige bivirkninger (såsom hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion) blev rapporteret hyppigere i aliskiren-gruppen end i placebogruppen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Absorption af telmisartan sker hurtigt, om end mængden varierer. Den gennemsnitlige, absolutte biotilgængelighed af telmisartan er ca. 50 %. Når telmisartan tages med føde, sker der en reduktion i arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC0-∞) på ca. 6 % (40 mg dosis) til ca. 19 % (160 mg dosis). Tre timer efter indgiften er plasmakoncentrationerne ens, hvad enten telmisartan tages fastende eller med føde.

Linearitet/non-linearitet

Den lille reduktion i AUC forventes ikke at forårsage en reduktion i terapeutisk effekt. Der er ingen lineær sammenhæng mellem dosis og plasmaniveauer. Cmax og i mindre grad AUC stiger disproportionalt ved doser over 40 mg.

Distribution

Telmisartan er i høj grad bundet til plasmaprotein (>99,5 %), hovedsagelig til albumin og Alfa I-syreglycoprotein. Det tilsyneladende fordelingsvolumen, (Vdss), ved "steady state" er ca. 500 l.

Metabolisme

Telmisartan metaboliseres ved konjugation til glucuronidet til parent compound. Der er ikke set farmakologisk aktivitet for konjugatet.

Eliminering

Telmisartan er karakteriseret ved en farmakokinetisk bieksponentiel udskillelse med en terminal eliminationshalveringstid på >20 timer. Den maksimale plasmakoncentration (Cmax) og, i mindre grad, arealet under plasmakoncentrationtidskurven (AUC) stiger disproportionalt med dosis. Der er ingen tegn på klinisk relevant akkumulering af telmisartan ved anbefalet dosering. Plasmakoncentrationen er højere hos kvinder end hos mænd uden relevant indvirkning på effekt.

Efter oral (og intravenøs) administration blev telmisartan udskilt næsten udelukkende i fæces og hovedsagelig som uforandret stof. Den kumulative udskillelse i urinen er <1 % af dosis. Den totale plasmaclearance, (Cltot), er høj (ca. 1000 ml/min.) sammenlignet med den hepatiske blodgennemstrømning (ca. 1500 ml/min.).

Specielle befolkningsgrupper

*Kønsforskel i plasmakoncentrationer*

Der er observeret forskelle i plasmakoncentrationen med Cmax og AUC hhv. 3 og 2 gange højere hos kvinder end hos mænd.

*Ældre patienter*

Telmisartans farmakokinetikske egenskaber er ikke anderledes hos ældre patienter i forhold til de der er under 65 år.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Plasmakoncentrationer er set dobbelt så høje hos patienter med let til moderat og svært nedsat nyrefunktion. Imidlertid blev der observeret lavere plasmakoncentrationer hos patienter, der havde nyreinsufficiens og som var i dialysebehandling. Telmisartan er kraftigt bundet til plasmaprotein hos nyreinsufficiente patienter og fjernes ikke fra blodet med hæmodialyse. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

I farmakokinetiske studier med patienter med nedsat leverfunktion var der en forøgelse af den absolutte biotilgængelighed på op til næsten 100 %. Elimineringshalveringstiden er uændret hos patienter med nedsat leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske sikkerhedsforsøg i normotensive dyr med doser, der gav en eksponering sammenlignelig med den i det klinisk terapeutiske område, fandt man en reduktion af røde blodcelleparametre (erytrocyter, hæmoglobin, hæmatokrit), og ændringer i den renale hæmodynamik (forhøjet BUN og kreatinin) såvel som forhøjet serumkalium. I hunde fandt man tubulær dilatation og atrofi af nyrerne. Desuden blev der fundet ventrikel-slimhindelæsioner (erosion, ulcus eller inflammation) i rotter og hunde. Disse farmakologisk betingede bivirkninger, som er kendt fra prækliniske forsøg med både ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister, kunne forhindres/afhjælpes ved peroral salttilførsel.

Hos begge dyrearter fandt man forøget plasma-reninaktivitet og hypertrofi/hyperplasi af de renale juxtaglomerulære celler. Disse fund synes ikke at være af signifikant klinisk betydning og anses også for at være klasseeffekter ved ACE-hæmmere og andre angiotensin II-receptorantagonister.

Der er ingen tegn på teratogenisitet, men man fandt en potentiel risiko ved telmisartan for denpostnatale udvikling af afkommet så som lavere legemsvægt, forsinket åbning af øjnene og højere mortalitet.

Der var ingen tegn på mutagenicitet eller relevant klasteogen aktivitet ved *in vitro*-forsøg og ingen tegn på karcinogenicitet i rotter og mus.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydroxid

Povidon (K25)

Meglumin

Lactosemonohydrat

Crospovidon

Gul jernoxid (E172)

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Titaniumdioxid (E171)

Macrogol 400

Talcum

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium blisterpakning. Kold, formbar aluminiumsfoil og hård, hærdet aluminiumsfoile.

Pakningstørrelser

20 mg
7, 10, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 eller 182 tabletter.

40 mg

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 eller 182 tabletter.

80 mg

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 112, 126, 140, 154, 168 eller 182 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

20 mg: 45906

40 mg: 45907

80 mg: 45908

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 30. august 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 28. marts 2025