

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Telmisartan/Sandoz, 20 mg, δισκία

Telmisartan/Sandoz, 40 mg, δισκία

Telmisartan/Sandoz, 80 mg, δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Telmisartan/Sandoz, 20 mg, δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 20 mg τελμισαρτάνη.

Περιέχει 79,020 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Telmisartan/Sandoz, 40 mg, δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 40 mg τελμισαρτάνη.

Περιέχει 158,040 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Telmisartan/Sandoz, 80 mg, δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg τελμισαρτάνη.

Περιέχει 316,080 mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Telmisartan/Sandoz, 20 mg, δισκία

Λευκό, στρογγυλό, επίπεδο δισκίο, το οποίο φέρει ανάγλυφο το διακριτικό «20» στη μία όψη του.

Telmisartan/Sandoz, 40 mg, δισκία

Λευκό, επίμηκες, επίπεδο δισκίο, το οποίο φέρει χαραγή στη μία όψη του και ανάγλυφο το διακριτικό «40» στην άλλη όψη του.

Telmisartan/Sandoz, 80 mg, δισκία

Λευκό, επίμηκες, επίπεδο δισκίο, το οποίο φέρει χαραγή στη μία όψη του και ανάγλυφο το διακριτικό «80» στην άλλη όψη του.

Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσα μέρη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση:

Θεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης σε ενήλικες.

Καρδιαγγειακή πρόληψη:

Μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας σε ασθενείς με:

- 1) έκδηλη αθηροθρομβωτική καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό στεφανιαίας καρδιακής νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ή περιφερικής αρτηριακής νόσου) ή
- 2) τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη με επιβεβαιωμένη βλάβη οργάνου-στόχου

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης:

Η συνήθης αποτελεσματική δόση είναι 40 mg άπαξ ημερησίως. Μερικοί ασθενείς μπορεί να έχουν όφελος και με ημερήσια δόση 20 mg. Σε περιπτώσεις που δεν επιτυγχάνεται η επιθυμητή αρτηριακή πίεση, η δόση της τελμισαρτάνης μπορεί να αυξηθεί μέχρι τη μέγιστη δόση των 80 mg ημερησίως. Εναλλακτικά, η τελμισαρτάνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά όπως η υδροχλωροθειαζιδή η οποία έχει δείξει να έχει αθροιστική επίδραση στην πτώση της αρτηριακής πίεσης όταν χορηγείται μαζί με τελμισαρτάνη. Όταν εξετάζεται η αύξηση της δόσης θα πρέπει να θυμόμαστε ότι το μέγιστο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα παρατηρείται γενικά τέσσερις έως οκτώ εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Καρδιαγγειακή πρόληψη:

Η συνιστώμενη δόση είναι 80 mg άπαξ ημερησίως. Δεν είναι γνωστό εάν δόσεις χαμηλότερες από 80 mg τελμισαρτάνης είναι αποτελεσματικές στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με τελμισαρτάνη για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας, συνιστάται η στενή παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και μπορεί να είναι απαραίτητη η κατάλληλη αναπροσαρμογή των φαρμάκων που μειώνουν την αρτηριακή πίεση.

Η τελμισαρτάνη μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών:

Νεφρική ανεπάρκεια

Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή σε αιμοδιάλυση. Σε αυτούς τους ασθενείς προτείνεται η χαμηλή αρχική δόση των 20 mg (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια η δόση δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 40 mg την ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Telmisartan/Sandoz δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1).
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Αποφρακτικές διαταραχές των χοληφόρων
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κύηση

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δεν θα πρέπει να ξεκινούν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντι-υπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν αποδεδειγμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο θα πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική ανεπάρκεια:

Το Telmisartan/Sandoz δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χολόσταση, με αποφρακτικές νόσους των χοληφόρων ή σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3) εφόσον το μεγαλύτερο μέρος της τελμισαρτάνης αποβάλλεται με τη χολή. Αυτοί οι ασθενείς αναμένεται να έχουν μειωμένη ηπατική κάθαρση για την τελμισαρτάνη. Το Telmisartan/Sandoz θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Νεφραγγειακή υπέρταση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους λειτουργικού νεφρού όταν αυτοί υποβάλλονται σε θεραπεία με φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.

Νεφρική ανεπάρκεια και μεταμόσχευση νεφρού

Όταν το Telmisartan/Sandoz χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία συστήνεται ο περιοδικός έλεγχος των επιπέδων του καλίου και της κρεατινίνης ορού. Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με χορήγηση του Telmisartan/Sandoz σε ασθενείς που υποβλήθηκαν πρόσφατα σε μεταμόσχευση νεφρού.

Ενδοαγγειακή υποογκαιμία

Συμπτωματική υπόταση, ιδιαίτερα μετά την πρώτη δόση, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με υποογκαιμία και/ή νατριοπενία, που οφείλεται σε έντονη διουρητική θεραπεία, διαιτητικό περιορισμό του άλατος, διάρροια ή έμετο. Τέτοιες καταστάσεις πρέπει να διορθωθούν πριν την χορήγηση του Telmisartan/Sandoz. Υποογκαιμία και/ή νατριοπενία θα πρέπει να διορθώνονται πριν τη χορήγηση του Telmisartan/Sandoz.

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης, έχουν αναφερθεί υπόταση, συγκοπή, υπερκαλιαίμια και αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε προδιατεθειμένα άτομα, ειδικά αν συνδυάζονται φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα. Ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης (π.χ. προσθέτοντας έναν αναστολέα ΜΕΑ σε έναν ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II) δε συνιστάται επομένως σε ασθενείς με ήδη ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση και θα πρέπει να περιορίζεται σε περιπτώσεις που καθορίζονται ατομικά με προσεκτική παρακολούθηση της λειτουργίας των νεφρών.

Άλλες καταστάσεις με ερεθισμό του συστήματος ρενίνης- αγγειοτασίνης- αλδοστερόνης

Σε ασθενείς που ο αγγειακός τόνος και η νεφρική λειτουργία εξαρτάται κυρίως από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης- αγγειοτασίνης- αλδοστερόνης (όπως ασθενείς με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκειμενική νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας), θεραπεία με φάρμακα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα έχει συσχετισθεί με οξεία υπόταση, υπεραζωθαιμία, ολιγουρία, ή σπάνια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.8).

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ως εκ τούτου η χρήση της τελμισαρτάνης δεν συνιστάται.

Αορτική και μιτροειδής βαλβιδική στένωση, υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια

Όπως και με άλλους αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, συστήνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αορτική ή μιτροειδή στένωση, ή υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια.

Υπερκαλιαίμια

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης μπορεί να προκαλέσει υπερκαλιαίμια.

Στους ηλικιωμένους, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, σε διαβητικούς ασθενείς, σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου, και/ ή ασθενείς με παρεμπόδιοντα συμβάντα, η υπερκαλιαίμια μπορεί να αποβεί μοιραία. Πριν να εξεταστεί η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης, θα πρέπει να εκτιμάται ο λόγος οφέλους κινδύνου.

Οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για υπερκαλιαίμια που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική ανεπάρκεια, ηλικία (>70 έτη)
- Συνδυασμός με ένα ή περισσότερα φαρμακευτικά προϊόντα που επιδρούν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης και/ ή υποκατάστατα καλίου. Φαρμακευτικά προϊόντα ή θεραπευτικές κατηγορίες φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαίμια είναι υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, μη

στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένων και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.

- Παρεμπίπτοντα συμβάντα, ειδικά αφυδάτωση, οξεία ανεπάρκεια καρδιακής αντιρρόπησης, μεταβολική οξέωση, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, αιφνίδια επιδείνωση νεφρικής κατάστασης (π.χ. λοιμώδεις νόσοι), κυτταρική λύση (π.χ. οξεία ισχαιμία άκρου, ραβδομύλυση, εκτεταμένο τραύμα).

Συνιστάται στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου του ορού σε ασθενείς με δυνητικό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.5).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Εθνικές διαφορές

Όπως παρατηρήθηκε και με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η τελμισαρτάνη και οι άλλοι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II είναι φαινομενικά λιγότερο αποτελεσματικοί στην ελάττωση της αρτηριακής πίεσης σε ανθρώπους της μαύρης φυλής απ' ό,τι σε μη-μαύρους, πιθανόν λόγω του υψηλότερου επιπολασμού υπερτασικών με χαμηλή ρενίνη πλάσματος στους πληθυσμούς των μαύρων υπερτασικών.

Άλλες

Όπως και με οποιοδήποτε άλλο αντιυπερτασικό παράγοντα, η υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσο μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Όπως και με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης, η τελμισαρτάνη ενδέχεται να προκαλέσει υπερκαλιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4). Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί σε περίπτωση θεραπείας συνδυασμού με άλλα φάρμακα τα οποία μπορούν επίσης να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία (υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ, περιλαμβανομένων και των εκλεκτικών αναστολέων της COX-2), ηπαρίνη, ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους) και τριμεθοπρίμη.

Η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας εξαρτάται από σχετιζόμενους παράγοντες κινδύνου. Ο κίνδυνος αυξάνεται στην περίπτωση των ως άνω αναφερόμενων συνδυασμών αγωγής. Ο κίνδυνος είναι εξαιρετικά υψηλός σε συνδυασμό με καλιοσυντηρητικά διουρητικά και όταν συνδυάζεται με υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο. Συνδυασμός με αναστολείς ΜΕΑ ή ΜΣΑΦ για παράδειγμα, εμφανίζει μικρότερο κίνδυνο με την προϋπόθεση ότι οι προφυλάξεις κατά τη χρήση ακολουθούνται αυστηρώς.

Μη συνιστώμενη ταυτόχρονη χρήση

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά ή υποκατάστατα καλίου

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II όπως η τελμισαρτάνη μειώνουν την προκαλούμενη από τη διούρηση απώλεια καλίου. Καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπειρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμτερίνη, ή αμιλορίδη, υποκατάστατα καλίου, ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο, μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου στον ορό. Εάν ενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγησή τους λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

Λίθιο

Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, και, με

ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, συμπεριλαμβανομένης της τελμισαρτάνης. Εάν η χρήση του συνδυασμού αποδειχτεί απαραίτητη, συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό.

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα

Τα ΜΣΑΦ (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε δοσολογικά σχήματα ως αντιφλεγμονώδες, αναστολείς της COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ) μπορεί να ελαττώσουν την αντιυπερτασική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II. Σε κάποιους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία) η συγχρόνηση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II και παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, περιλαμβανομένης και πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Για το λόγο αυτό, ο συνδυασμός θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, κυρίως στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν ικανοποιητική ποσότητα υγρών και θα πρέπει να δίνεται προσοχή στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της συγχորηγούμενης αγωγής και στη συνέχεια κατά περιόδους.

Σε μία μελέτη η συγχρόνηση τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης οδήγησε σε αύξηση έως 2,5 φορές στην AUC₀₋₂₄ και C_{max} της ραμιπρίλης και της ραμιπριλάτης. Η κλινική σημασία αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή.

Διουρητικά (θειαζίδες ή διουρητικά της αγκύλης)

Προηγούμενη αγωγή με υψηλές δόσεις διουρητικών όπως φουροσεμίδη (διουρητικό της αγκύλης) και υδροχλωροθειαζίδη (θειαζιδικό διουρητικό) μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου και ενδεχόμενο κίνδυνο υπότασης, όταν γίνει η έναρξη της αγωγής με τελμισαρτάνη.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ταυτόχρονη χρήση

Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες

Η δράση της τελμισαρτάνης στη μείωση της πίεσης του αίματος μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Με βάση τα φαρμακολογικά τους χαρακτηριστικά θα πρέπει να αναμένεται ότι τα παρακάτω φάρμακα μπορεί να ενισχύσουν τα αντιυπερτασικά αποτελέσματα όλων των αντιυπερτασικών, συμπεριλαμβανομένης και της τελμισαρτάνης: Βακλοφένη, αμιφοστίνη.

Επίσης, η ορθοστατική υπόταση μπορεί να επιδεινωθεί από τη χρήση αλκοόλης, βαρβιτουρικών, ναρκωτικών ή αντικαταθλιπτικών.

Κορτικοστεροειδή (συστηματική οδός)

Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II δε συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Telmisartan/Sandoz σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν έδωσαν σαφή συμπεράσματα. Παρ' όλα αυτά μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλεισθεί. Εφόσον δεν υπάρχουν ελεγχόμενα επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά στον κίνδυνο με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, παρόμοιος κίνδυνος μπορεί να υπάρχει και για αυτή τη θεραπευτική κατηγορία φαρμάκων. Οι

ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάζουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες έχουν διαπιστωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός και αν η συνέχιση της αγωγής με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θεωρείται απαραίτητη. Όταν διαγνωστεί εγκυμοσύνη, η αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και εάν θεωρείται απαραίτητο, πρέπει να αρχίσει εναλλακτική αγωγή.

Η έκθεση σε αγωγή με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης είναι γνωστό ότι προκαλεί εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση οστέωσης του κρανίου) και τοξικότητα στο νεογνό (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (Βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II έχει γίνει στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται έλεγχος με υπερήχους για τη νεφρική λειτουργία και το κρανίο.

Νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

Γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Telmisartan/Sandoz κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το Telmisartan/Sandoz δε συνιστάται και είναι προτιμητέες εναλλακτικές θεραπείες με καλύτερα αποδεδειγμένα προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα κατά το θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εν τούτοις, κατά τη διάρκεια οδήγησης οχημάτων ή χειρισμού μηχανών θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι κατά τη διάρκεια αντιυπερτασικής θεραπείας υπάρχει η πιθανότητα περιστασιακής εμφάνισης αισθήματος ζάλης ή υπνηλίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβαμάτων που αναφέρθηκαν με την τελμισαρτάνη (41,4%) ήταν συνήθως συγκρίσιμη με του placebo (43,9%) σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν αντιυπερτασική θεραπεία. Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών δε σχετιζόταν με τη δόση και δεν έδειξε συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία ή τη φυλή των ασθενών. Το προφίλ ασφαλείας της τελμισαρτάνης σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή για τη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας ήταν σύμφωνο με αυτό που καταγράφηκε σε υπερτασικούς ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες φαρμακευτικές ενέργειες που αναγράφονται παρακάτω έχουν συγκεντρωθεί από ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή για υπέρταση και από αναφορές μετά την κυκλοφορία. Ο κατάλογος επίσης λαμβάνει υπ' όψιν τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα, καθώς και τα ανεπιθύμητα συμβάματα που οδηγούν σε διακοπή και τα οποία αναφέρθηκαν σε τρεις μακροχρόνιες κλινικές μελέτες που συμπεριλαμβάνουν 21642 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε τελμισαρτάνη για μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας μέχρι 6 χρόνια.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν ταξινομηθεί σε κατηγορίες συχνότητας βάσει των ακόλουθων κανόνων:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$),

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$),

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$),

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$),

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$),

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Όχι συχνές: Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, συμπεριλαμβανομένης φαρυγγίτιδας και παραρρινοκολπίτιδας, λοίμωξη του ουροποιητικού συμπεριλαμβανομένης κυστίτιδας
Μη γνωστές: Σήψη συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας έκβασης*

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Όχι συχνές: Αναιμία
Σπάνιες: Θρομβοπενία
Μη γνωστές: Ηωσινοφιλία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Υπερευαισθησία
Μη γνωστές: Αναφυλακτική αντίδραση

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Όχι συχνές: Υπερκαλιαιμία

Ψυχιατρικές διαταραχές

Όχι συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία
Σπάνιες: Άγχος

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές: Συγκοπή

Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Διαταραχή όρασης

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Όχι συχνές: Τλιγγος

Καρδιακές διαταραχές

Όχι συχνές: Βραδυκαρδία
Σπάνιες: Ταχυκαρδία

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Υπόταση**, ορθοστατική υπόταση

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: Δύσπνοια

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Όχι συχνές: Κοιλιακός πόνος, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός, έμετος
Σπάνιες: Στομαχική δυσφορία, ξηροστομία

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες: Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία /ηπατική διαταραχή

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Όχι συχνές: Υπεριδρωσία, κνησμός, εξάνθημα
Σπάνιες: Ερύθημα, αγγειοίδημα, φαρμακευτικό εξάνθημα, τοξικό δερματικό εξάνθημα, έκζεμα
Μη γνωστές: Κνίδωση

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: Μυαλγία, οσφυαλγία (π.χ. ισχιαλγία), μυϊκοί σπασμοί
Σπάνιες: Αρθραλγία, πόνος στα άκρα
Μη γνωστές: πόνος στους τένοντες (συμπτώματα που προσομοιάζουν σε τενοντίτιδα)

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Όχι συχνές: Νεφρική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: Θωρακικό άλγος, εξασθένηση (αδυναμία)

Σπάνιες: Γριππώδης συνδρομή

Παρακλινικές εξετάσεις

Όχι γνωστές: Αυξημένη κρεατινίνη αίματος

Σπάνιες: Αυξημένο ουρικό οξύ αίματος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος, μειωμένη αιμοσφαιρίνη

*Στη μελέτη PROFESS, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με τελμισαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το συμβάν μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα ή να σχετίζεται με μηχανισμό προς το παρόν άγνωστο (βλέπε παράγραφο 5.1).

**Αναφερόμενη ως συχνή σε ασθενείς με ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση οι οποίοι θεραπεύονταν με τελμισαρτάνη για μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας επιπρόσθετα της τυπικής αγωγής.

4.9 Υπερδοσολογία

Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την υπερδοσολογία σε ανθρώπους είναι περιορισμένες.

Συμπτώματα: Οι κυριότερες εκδηλώσεις της υπερδοσολογίας με τελμισαρτάνη ήταν η υπόταση και η ταχυκαρδία. Έχουν επίσης αναφερθεί βραδυκαρδία, ζάλη, αύξηση στην κρεατινίνη ορού και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Θεραπεία: Η τελμισαρτάνη δεν απομακρύνεται με αιμοδιάλυση. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και η αγωγή θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Η αντιμετώπιση εξαρτάται από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη λήψη και από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Προτεινόμενα μέτρα περιλαμβάνουν πρόκληση εμέτου και/ή πλύση στομάχου. Ο ενεργός άνθρακας μπορεί να είναι χρήσιμος στη θεραπεία της υπερδοσολογίας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση και να χορηγηθούν ταχέως υποκατάστατα υγρών και ηλεκτρολυτών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές της αγγειοτασίνης II, απλοί

Κωδικός ATC: C09CA07

Μηχανισμός δράσης

Η τελμισαρτάνη είναι ένας από του στόματος δραστικός και ειδικός ανταγωνιστής των υποδοχέων (τύπου AT₁) της αγγειοτασίνης II. Η τελμισαρτάνη εκτοπίζει την αγγειοτασίνη II με πολύ ισχυρή χημική συγγένεια από τη θέση σύνδεσής της στον υπότυπο AT₁ υποδοχέα, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις γνωστές δράσεις της αγγειοτασίνης II. Η τελμισαρτάνη δεν επιδεικνύει καμία δραστηριότητα μερικού αγωνιστή στον υποδοχέα AT₁. Η τελμισαρτάνη συνδέεται εκλεκτικά με τον AT₁ υποδοχέα. Η σύνδεση αυτή διαρκεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η τελμισαρτάνη δεν έχει χημική συγγένεια με άλλους υποδοχείς, περιλαμβάνοντας τον AT₂ και άλλους λιγότερο χαρακτηρισμένους AT υποδοχείς. Ο λειτουργικός ρόλος αυτών των υποδοχέων δεν είναι γνωστός, αλλά ούτε και το αποτέλεσμα πιθανής υπερδιέγερσής τους από την αγγειοτασίνη II, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται από την τελμισαρτάνη. Τα επίπεδα αλδοστερόνης του πλάσματος μειώνονται από την τελμισαρτάνη. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει την ανθρώπινη ρενίνη πλάσματος και δεν αποκλείει τους διαύλους ιόντων. Η τελμισαρτάνη δεν αναστέλλει το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (κινινάση II), το ένζυμο που διασπά επίσης

τη βραδυκινίνη. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με μεσολάβηση της βραδυκινίνης.

Στον άνθρωπο μία δόση 80 mg τελμισαρτάνης αναστέλλει σχεδόν εξ' ολοκλήρου την αύξηση της πίεσης που προκαλείται από την αγγειοτασίνη II. Αυτή η ανασταλτική δράση διατηρείται για 24 ώρες και είναι υπολογίσιμη μέχρι 48 ώρες.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία ιδιοπαθούς υπέρτασης

Μετά την πρώτη δόση της τελμισαρτάνης, η αντιυπερτασική δραστηριότητα αρχίζει σταδιακά να εμφανίζεται εντός 3 ωρών. Η μέγιστη μείωση της αρτηριακής πίεσης παρατηρείται γενικά 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και διατηρείται κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται συνεχώς για 24 ώρες μετά τη λήψη και περιλαμβάνει τις τελευταίες 4 ώρες πριν την επόμενη δόση όπως αποδείχθηκε από συνεχείς μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης περιπατητικών ασθενών. Αυτό επιβεβαιώθηκε καθώς στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες ο λόγος βάρσης προς κορυφή ήταν διαρκώς άνω του 80% μετά από δόσεις 40 και 80 mg τελμισαρτάνης. Υπάρχει μια εμφανής τάση για μια σχέση μεταξύ δόσης και χρόνου επανόδου στην αρχική συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ). Κάτι ανάλογο δεν συμβαίνει με τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ).

Σε ασθενείς με υπέρταση η τελμισαρτάνη ελαττώνει τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική αρτηριακή πίεση χωρίς να επηρεάζει τη συχνότητα παλμών. Η συμβολή της διουρητικής και νατριουρητικής δράσης του φαρμάκου στην υποτασική του αποτελεσματικότητα δεν έχει διευκρινισθεί ακόμα. Η αντιυπερτασική αποτελεσματικότητα της τελμισαρτάνης είναι συγκρίσιμη με την αποτελεσματικότητα αντιπροσωπευτικών ουσιών από άλλες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων (αυτό αποδείχθηκε σε κλινικές δοκιμές που συνέκριναν την τελμισαρτάνη με αμιλοδιπίνη, ατενολόλη, εναλαπρίλη, υδροχλωροθειαζίδη και λισινοπρίλη).

Σε απότομη διακοπή της θεραπείας με τελμισαρτάνη, η αρτηριακή πίεση επιστρέφει σταδιακά στις προ-θεραπείας τιμές σε χρονικό διάστημα μερικών ημερών χωρίς ενδείξεις απότομης αντανάκλαστικής υπέρτασης.

Η επίπτωση του ξηρού βήχα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με τελμισαρτάνη σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών που συνέκριναν απ' ευθείας τις δύο αντιυπερτασικές θεραπευτικές αγωγές.

Καρδιαγγειακή πρόληψη

Η μελέτη **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) συνέκρινε τα αποτελέσματα της τελμισαρτάνης, της ραμιπρίλης και του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης επί των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε 25.620 ασθενείς ηλικίας 55 ετών και άνω με ιστορικό στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, παροδικού ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, περιφερικής αρτηριακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από αποδεδειγμένη βλάβη οργάνου-στόχου (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μακρο- ή μικρολευκωματινουρία), που αποτελεί έναν πληθυσμό με κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε μία από τις τρεις παρακάτω ομάδες θεραπείας: τελμισαρτάνης 80 mg (n=8542), ραμιπρίλης 10 mg (n=8576) ή στο συνδυασμό τελμισαρτάνης 80 mg και ραμιπρίλης 10 mg (n=8502) και παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο χρονικό διάστημα παρατήρησης 4,5 χρόνων.

Η τελμισαρτάνη έδειξε παρόμοια επίδραση με τη ραμιπρίλη στη μείωση του πρωταρχικού σύνθετου τελικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή της νοσηλείας για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η επίπτωση του πρωταρχικού τελικού σημείου ήταν παρόμοια στις ομάδες τελμισαρτάνης (16,7%) και ραμιπρίλης (16,5%). Ο σχετικός κίνδυνος για την τελμισαρτάνη έναντι της ραμιπρίλης ήταν 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (μη κατωτερότητας) = 0,0019 με ένα όριο 1,13). Το ποσοστό θνησιμότητας κάθε αιτίας ήταν 11,6% και 11,8% μεταξύ ασθενών οι οποίοι έλαβαν αγωγή με τελμισαρτάνη και ραμιπρίλη αντίστοιχα.

Η τελμισαρτάνη βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματική με τη ραμιπρίλη στο προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, μη-θανατηφόρου εμφράγματος του

μυοκαρδίου και μη-θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08, p (μη κατωτερότητας) = 0,0004)], το κύριο τελικό σημείο στη μελέτη αναφοράς HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), η οποία διερεύνησε την επίδραση της ραμιπρίλης έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Η μελέτη TRANSCEND τυχαιοποίησε ασθενείς με δυσανεξία στους αναστολείς MEA-I με κατά τα άλλα όμοια κριτήρια ένταξης όπως η ONTARGET σε τελμισαρτάνη 80 mg (n=2954) ή εικονικό φάρμακο (n=2972), και τα δύο χορηγούμενα επιπλέον της τυπικής αγωγής.

Η μέση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 4 χρόνια και 8 μήνες. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (15,7% στην ομάδα με τελμισαρτάνη και 17,0% στην ομάδα με εικονικό φάρμακο με σχετικό κίνδυνο 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p=0,22)) στην επίπτωση του πρωταρχικού σύνθετου τελικού σημείου (καρδιαγγειακός θάνατος, μη-θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή νοσηλεία για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Υπήρξαν στοιχεία για όφελος της τελμισαρτάνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στο προκαθορισμένο δευτερεύον σύνθετο τελικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, μη-θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και μη-θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p=0,048)]. Δεν υπήρξαν στοιχεία για όφελος στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα (αναλογία κινδύνου 1,03, 95% CI 0,85-1,24).

Βήχας και αγγειοοίδημα αναφέρθηκαν λιγότερο συχνά σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν αγωγή με τελμισαρτάνη από ότι σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν αγωγή με ραμιπρίλη, ενώ υπόταση αναφέρθηκε περισσότερο συχνά με τελμισαρτάνη.

Ο συνδυασμός της τελμισαρτάνης με τη ραμιπρίλη δεν πρόσθεσε επιπλέον όφελος έναντι της μονοθεραπείας με τελμισαρτάνη ή ραμιπρίλη. Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η θνησιμότητα από όλα τα αίτια ήταν αριθμητικά υψηλότερη με το συνδυασμό. Επιπρόσθετα, υπήρξε σημαντικά υψηλότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας, νεφρικής ανεπάρκειας, υπότασης και συγκοπής στο σκέλος του συνδυασμού. Επομένως, η χρήση του συνδυασμού τελμισαρτάνης και ραμιπρίλης δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό.

Στη μελέτη «Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes - Αγωγή Προφύλαξης για Αποτελεσματική Πρόληψη Δεύτερων Εγκεφαλικών Επεισοδίων» (PROFESS) σε ασθενείς ηλικίας 50 ετών και άνω, οι οποίοι πρόσφατα υπέστησαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σημειώθηκε αυξημένη επίπτωση σήψης με την τελμισαρτάνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, 0,70% σε σύγκριση με 0,49% [σχετικός κίνδυνος 1,43 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,00-2,06)]· η επίπτωση των θανατηφόρων περιστατικών σήψης ήταν αυξημένη για ασθενείς που λαμβάνουν τελμισαρτάνη (0,33%) σε σχέση με ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (0,16%) [Λόγος κινδύνου 2,07 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 1,14-3,76)]. Το παρατηρούμενο αυξανόμενο ποσοστό εμφάνισης σήψης σε σχέση με τη χρήση της τελμισαρτάνης μπορεί να είναι είτε τυχαίο εύρημα ή σχετιζόμενο με έναν προς το παρόν άγνωστο μηχανισμό.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της τελμισαρτάνης είναι ταχεία, αν και η ποσότητα που απορροφάται ποικίλλει. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της τελμισαρτάνης είναι περίπου 50%. Όταν η τελμισαρτάνη λαμβάνεται με τροφή, η μείωση του εμβαδού κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) της τελμισαρτάνης ποικίλλει μεταξύ 6% (δόση 40mg) και περίπου 19% (δόση 160mg). 3 ώρες μετά τη χορήγηση οι συγκεντρώσεις πλάσματος είναι παρόμοιες είτε η τελμισαρτάνη λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας είτε με τροφή.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η μικρή μείωση στην AUC δεν αναμένεται να προκαλέσει μείωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ χορηγούμενων δόσεων και των επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα. Η C_{max} και σε μικρότερο βαθμό η AUC αυξάνουν δυσανάλογα σε δόσεις άνω των 40 mg.

Κατανομή

Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος σε υψηλό βαθμό (>99,5%), κυρίως με την αλβουμίνη και την άλφα-1όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (V_{dss}) είναι περίπου 500 l.

Μεταβολισμός

Η τελμισαρτάνη μεταβολίζεται συνδεδεμένη με το γλυκουρονίδιο της μητρικής ένωσης. Δεν έχει αποδειχθεί φαρμακολογική δραστηριότητα για τη συζευγμένη ουσία.

Αποβολή

Η τελμισαρτάνη χαρακτηρίζεται από διεκθετική φθίνουσα φαρμακοκινητική με χρόνο ημίσειας ζωής τελικής αποβολής > 20 ώρες. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος (C_{max}) και, σε μικρότερο βαθμό η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου (AUC) αυξάνουν δυσανάλογα με τη δόση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις κλινικά σημαντικής άθροισης της τελμισαρτάνης, όταν αυτή λαμβάνεται στη συνιστώμενη δοσολογία. Οι συγκεντρώσεις πλάσματος στις γυναίκες ήταν υψηλότερες απ' ό,τι στους άνδρες χωρίς καμία σχετική επίδραση στην αποτελεσματικότητα.

Μετά από του στόματος (και ενδοφλέβια) χορήγηση η τελμισαρτάνη απεκκρίνεται σχεδόν αποκλειστικά με τα κόπρανα, κύρια ως αναλλοίωτη ουσία. Η συνολική απέκκριση με τα ούρα είναι < 1% της δόσης. Η ολική κάθαρση πλάσματος (Cl_{tot}) είναι υψηλή (περίπου 1.000 ml/min) συγκρινόμενη με την ηπατική ροή αίματος (περίπου 1.500 ml/min).

Ειδικοί πληθυσμοί

Επίδραση του φύλου

Παρατηρήθηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις πλάσματος, με τη C_{max} και την AUC να είναι περίπου 3 και 2 φορές υψηλότερες αντίστοιχα, στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, αντιστοίχως.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η φαρμακοκινητική της τελμισαρτάνης δε διαφέρει μεταξύ των ηλικιωμένων και αυτών που είναι μικρότεροι από 65 έτη.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια και με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε διπλασιασμός των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Παρόλα αυτά, χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση. Η τελμισαρτάνη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό από τις πρωτεΐνες πλάσματος σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και δεν αφαιρείται με την αιμοδιάλυση. Ο χρόνος ημιζωής δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Μελέτες φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με ηπατική βλάβη έδειξαν αύξηση στην απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα έως σχεδόν 100%. Ο χρόνος ημιζωής δε μεταβάλλεται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε προκλινικές μελέτες ασφάλειας, δόσεις που προκαλούν έκθεση συγκρίσιμη με αυτή του κλινικού θεραπευτικού εύρους προκάλεσαν μείωση στις παραμέτρους της ερυθράς σειράς των κυττάρων του αίματος (ερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτης), μεταβολές στην αιμοδυναμική των νεφρών (αύξηση του αζώτου ουρίας αίματος και της κρεατινίνης αίματος), καθώς και αύξηση του καλίου ορού σε νορμοτασικά ζώα. Σε σκύλους παρατηρήθηκε νεφρική σωληναριακή διάταση και ατροφία. Επίσης παρατηρήθηκε βλάβη του γαστρικού βλεννογόνου (διάβρωση, έλκη ή φλεγμονή) σε αρουραίους και σκύλους. Αυτές οι φαρμακολογικά προκαλούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές από προκλινικές μελέτες τόσο με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης αλλά και με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, αποφεύχθηκαν με από του στόματος συμπληρώματα ορού.

Και στα δύο είδη παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και υπερτροφία/υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων του νεφρού. Αυτές οι αλλαγές, οι οποίες είναι επίσης αποτέλεσμα της κατηγορίας των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της

αγγειοτασίνης και άλλων ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II, δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Δεν υπάρχει απόδειξη τερατογόνου δράσης, αλλά σε μελέτες με πειραματόζωα υπήρξαν μερικές ενδείξεις για πιθανό βλαπτικό δυναμικό της τελμισαρτάνης στη μεταγεννητική ανάπτυξη των απογόνων όπως χαμηλό βάρος σώματος, καθυστέρηση στο άνοιγμα των ματιών και υψηλότερη θνησιμότητα. Δεν υπήρξε καμία ένδειξη μεταλλαξιογένεσης και σχετικής κλαστογόνου δραστηριότητας σε *in vitro* μελέτες, καθώς και καμία ένδειξη καρκινογένεσης σε αρουραίους και ποντίκια.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νατρίου υδροξείδιο
Μεγλουμίνη
Ποβιδόνη K25
Λακτόζη μονοϋδρική
Ποβιδόνη
Κροσποβιδόνη
Λακτόζη άνυδρη
Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αποκεντρωμένη διαδικασία:

Κυψέλες (blisters) από Al//Al οι οποίες περιέχουν 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 δισκία.

Κυψέλες (blisters) μονάδας δόσης από Al//Al οι οποίες περιέχουν 28 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην Ελληνική αγορά:

Κυψέλες (blisters) από Al//Al οι οποίες περιέχουν 14, 30, 60, 90 δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο]