

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tezeo 40 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*Telmisartanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 162,20 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Gandrīz baltas vai dzeltenīgas iegarenas abpusēji izliektas tabletes ar dalījuma līniju abās pusēs.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Esenciālās hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem.

Kardiovaskulāro notikumu riska mazināšana

Kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai pacientiem ar:

- i) simptomātisku aterotrombotisku kardiovaskulāru slimību (anamnēzē koronārā sirds slimība, insults vai perifēro artēriju slimība) vai
- ii) 2. tipa cukura diabētu ar pierādītu mērķorgānu bojājumu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Ieteicamā deva ir 40 mg vienu reizi dienā. Dažiem pacientiem pietiek ar devu 20 mg dienā.

20 mg devu var iegūt, sadalot 40 mg tableti uz pusēm pa dalījuma līniju. Gadījumos, kad mērķa asinsspiediens nav sasniegts, telmisartāna devu var palielināt maksimāli līdz 80 mg vienu reizi dienā. Alternatīva iespēja ir lietot telmisartānu kombinācijā ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem, piemēram, hidrohlortiazīdu, kam ir pierādīts papildus asinsspiedienam pazeminošs efekts, lietojot kopā ar telmisartānu.

Apsverot devas palielināšanu, jāņem vērā, ka parasti maksimālais antihipertensīvais efekts tiek sasniegts četras līdz astoņas nedēļas pēc terapijas sākuma (skatīt 5.1 apakšpunktu).

Kardiovaskulārā aizsardzība

Ieteicamā deva ir 80 mg reizi dienā. Nav zināms, vai par 80 mg mazākas telmisartāna devas ir efektīvas kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai.

Uzsākot terapiju ar telmisartānu kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, ieteicama rūpīga asinsspiediena kontrole, un attiecīgi var būt nepieciešama asinsspiedienu pazeminošo zāļu devas pielāgošana.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Smagas pakāpes nieru darbības traucējumiem vai hemodialīzes pacientiem lietošanas pieredze ir ierobežota. Šiem pacientiem ieteicama zemāka sākuma deva 20 mg (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi: pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediatrikā populācija

Tezeo neiesaka lietot bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo trūkst datu par lietošanas drošību un efektivitāti šajā vecuma grupā.

Lietošanas veids

Telmisartāna tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai vienu reizi dienā, uzdzerot šķidrumu, kopā ar uzturu vai neatkarīgi no uztura uzņemšanas.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Ņemot vērā telmisartāna tabletes higroskopiskās īpašības, tās jāuzglabā slēgtā blisterī. Tabletes jāizņem no blistera īsi pirms lietošanas.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4 un 4.6 apakšpunktu).
- Žultsceļu obstruktīvas slimības.
- Smagas pakāpes aknu mazspēja.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Grūtniecība

Angiotenzīna II receptoru antagonistu (AIIRA) lietošanu nedrīkst sākt grūtniecības laikā. Ja vien nepārtraukta AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, šī terapija jānomaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā. Tiklīdz tiek konstatēta grūtniecība, AIIRA terapija nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3 un 4.6 apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Telmsartānu nedrīkst lietot pacientiem ar holestāzi, obstruktīvām žultsceļu slimībām vai smagiem aknu funkcijas traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu), jo telmsartāns galvenokārt tiek izvadīts ar žulti. Šiem pacientiem var būt samazināts telmsartāna aknu klīrenss. Telmsartānu jālieto piesardzīgi pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Renovaskulāra hipertensija

Pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi, lietojot zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, palielinās smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

Nieru darbības traucējumi un nieru transplantācija

Ja telmsartānu lieto pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju, ieteicams periodiski kontrolēt kālija un kreatinīna līmeni serumā. Nav pieredzes par telmsartāna lietošanu pacientiem ar nesen veiktu nieru transplantāciju.

Intravazāla hipovolēmija

Pacientiem, kuriem masīvas diurētiskas teapijas, sāls ierobežojuma diētā, caurejas vai vemšanas rezultātā ir konstatēts šķidruma un/vai nātrija deficīts, var rasties simptomātiska hipotensija, it īpaši pēc pirmās telmsartāna devas. Šādi stāvokļi jākorrigē pirms telmsartāna lietošanas. Šķidruma un/vai nātrija deficītu jākorrigē pirms telmsartāna lietošanas.

Dubulta renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokāde

Ir ziņots par hipotensiju, ģīboni, hiperkaliēmiju un nieru funkcijas izmaiņām (tostarp akūtu nieru mazspēju) jutīgiem indivīdiem renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīcijas rezultātā, it īpaši, ja tiek kombinētas zāles, kas ietekmē šo sistēmu. Tāpēc pacientiem ar jau kontrolētu asinsspiedienu neiesaka dubultu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas blokādi (piemēram, angiotenzīna II receptoru antagonistam pievienojot AKE inhibitoru) un tā pieļaujama tikai atsevišķos gadījumos, rūpīgi sekojot nieru funkcijai.

Citi stāvokļi ar aktivizētu renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu

Pacientiem, kuriem asinsvadu tonuss un nieru funkcija galvenokārt atkarīga no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (piemēram, pacientiem ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai pavadošu nieru slimību, tostarp nieru artērijas stenozi), zāļu, kas ietekmē šo sistēmu, piemēram, telmsartāna lietošana ir saistīta ar akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai reti akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Primārs aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu antihipertensīvās zāles, kuru darbības pamatā ir renīna-angiotenzīna sistēmas inhibīcija, parasti ir neefektīvas. Tāpēc šādos gadījumos telmsartānu neiesaka lietot.

Aortas un mitrālās vārstules stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Īpaša piesardzība jāievēro, lietojot šīs zāles, kā arī citus vazodilatatorus, pacientiem ar aortas vai mitrālā vārstuļa stenozi, vai obstruktīvu hipertrofisku kardiomiopātiju.

Hiperkaliēmija

Lietojot zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, var rasties hiperkaliēmija.

Hiperkaliēmija var būt letāla gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru mazspēju vai diabētu, pacientiem, kuri vienlaikus lieto citas zāles, kas var paaugstināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem.

Pirms apsvērt iespēju vienlaicīgi lietot zāles, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā, ir:

- cukura diabēts, nieru mazspēja, vecums (> 70 gadiem);
- kombinācija ar vienu vai vairākām zālēm, kas ietekmē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu un/vai kāliju saturošiem uztura bagātinātājiem. Zāles vai zāļu grupas, kas var radīt hiperkaliēmiju ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, tostarp selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresīvie līdzekļi (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprims;
- interkurenti gadījumi, it īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metabolā acidoze, nieru funkcijas pasliktināšanās, pēkšņa nieru funkcijas pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimību gadījumā), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Riska pacientiem ieteicams rūpīgi sekot kālija līmenim serumā (skatīt 4.5 apakšpunktu).

Sorbīts

Viena Tezeo 40 mg tablete satur 162,2 mg sorbīta (E420). Pacientiem, kuriem ir reta iedzimta fruktozes nepanesība, nevajadzētu lietot Tezeo.

Etniskās atšķirības

Telmisartāns un citi angiotenzīna II receptoru antagonisti, tāpat kā angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori, mazāk efektīvi pazemina asinsspiedienu melnās rases indivīdiem, nekā citu rasu pārstāvjiem, iespējams, tāpēc, ka melnās rases indivīdiem ar hipertensiju biežāk ir sastopama pazemināta renīna aktivitāte.

Citi

Tāpat kā ar citām antihipertensīvām zālēm, pacientiem ar išēmisku kardiomiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību pārmērīga asinsspiediena pazemināšana var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai ar pieaugušajiem.

Tāpat kā citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, telmisartāns var izraisīt hiperkaliēmiju (skatīt apakšpunktu 4.4). Risks var paaugstināties, ja terapijā tiek kombinētas citas zāles, kas var izraisīt hiperkaliēmiju: kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, AKE inhibitori, angiotenzīna II receptoru antagonisti, nesteroīdie

pretiekaisuma līdzekļi (NPL, tostarp selektīvie COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsupresīvie līdzekļi (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis.

Hiperkaliēmijas rašanās biežums atkarīgs no saistītajiem riska faktoriem. Risks palielinās iepriekšminētās terapijas kombināciju gadījumā. Risks ir īpaši augsts, lietojot kopā ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem un vienlaicīgi lietojot ar kāliju saturošiem sāls aizstājējiem. Kombinācijai, piemēram, ar AKE inhibitoru vai nesteroido pretiekaisuma līdzekli (NPL) ir mazāks risks, ja lietošanas piesardzība tiek stingri ievērota.

Zāles, kuru vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi vai kāliju saturoši uztura bagātinātāji

Angiotenzīna II receptoru antagonisti (AIIA), piemēram, telmisartāns, samazina diurētisko līdzekļu radītu kālija zudumu. Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, triamterēns un amilorīds, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var ievērojami paaugstināt kālija līmeni serumā. Ja vienlaicīga lietošana ir indicēta diagnosticētas hipokaliēmijas dēļ, tās jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.

Litījs

Ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas palielināšanos serumā un toksicitāti, lietojot litiju vienlaicīgi ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem un ar angiotenzīna II receptoru antagonisti, tostarp telmisartānu. Ja šādas kombinācijas lietošanas ir nepieciešama, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

Zāles, kuras vienlaicīgi lietojot, jāievēro piesardzība

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi

NPL (piem., acetilsalicilskābe pretiekaisuma darbības devās, COX-2 inhibitori un neselektīvie NPL) var samazināt angiotenzīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo darbību. Dažiem pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju (piem., dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar pavājinātu nieru funkciju) angiotenzīna II receptoru antagonistu un ciklooksigenāzes inhibitoru vienlaicīga lietošana var vēl vairāk pasliktināt nieru funkciju, līdz pat akūtai nieru mazspējai, kas parasti ir atgriezeniska. Tāpēc kombinācija jālieto piesardzīgi, it īpaši gados vecākiem pacientiem. Pacientiem jābūt adekvāti hidratētiem un jāapsver nieru funkcijas monitorēšana, uzsākot vienlaicīgu terapiju un periodiski terapijas laikā.

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila kombinēta terapija izraisīja ramiprila un ramiprilāta AUC_{0-24} un C_{max} palielināšanos līdz pat 2,5 reizēm. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Diurētiskie līdzekļi (tiazīdu grupas vai cīlpas diurētiskie līdzekļi)

Iepriekšēja diurētisko līdzekļu lietošana lielās devās, tādi kā furosemīds (cīlpas diurētiķis) un hidrohlortiazīds (tiazīds), var radīt hipovolēmiju un hipotensijas risku, uzsākot terapiju ar telmisartānu.

Zāles, kuru vienlaicīga lietošana, jāņem vērā

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Telmisartāna asinsspiedienu pazeminošā iedarbību var pastiprināties, vienlaicīgi lietojot citas antihipertensīvās zāles.

Balstoties uz farmakoloģiskām īpašībām, sagaidāms, ka šādas zāles var pastiprināt visu antihipertensīvo līdzekļu, tostarp telmisartāna, hipotensīvo efektu: baklofēns, amifostīns. Bez tam alkohols, barbiturāti, narkotiskie līdzekļi un antidepresanti var pastiprināt ostostatisko hipotensiju.

Kortikosteroīdi (sistēmiski lietojamie)

Samazina antihipertensīvo iedarbību.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods*Grūtniecība*

Nav ieteicama AIIRA lietošana grūtniecības pirmā trimestra laikā (skatīt 4.4 apakšpunktu). AIIRA lietošana grūtniecības 2. un 3. trimestra laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Nav pietiekamu datu par telmisartāna lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi par teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru lietošanas grūtniecības pirmā trimestra laikā nav pārliecinoši; tomēr nevar izslēgt nelielu riska palielināšanos. Lai gan nav kontrolētu epidemioloģisku datu par AIIRA radītu risku, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kuras plāno grūtniecību, nepieciešams pāriet uz alternatīvu asinsspiedienu pazeminošu terapiju, kam pierādīts nekaitīgums, lietojot grūtniecības periodā, ja vien turpmāka ārstēšana ar AIIRA netiek uzskatīta par būtisku. Konstatējot grūtniecību, nekavējoties jāpārtrauc ārstēšana ar AIIRA un nepieciešamības gadījumā jāuzsāk alternatīvu ārstēšanu.

Zināms, ka ārstēšana ar AIIRA grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī izraisa fetotoksicitāti (pavājinātu nieru funkciju, oligohidramniju, galvaskausa kaulu osifikācijas palēnināšanos) un jaundzimušo toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju un hiperkaliēmiju). (Skatīt 5.3 apakšpunktu). Ja, sākot no grūtniecības otrā trimestra, tiek lietoti AIIRA, ieteicama nieru funkcijas un galvaskausa ultrasonogrāfija. Rūpīgi jāseko, vai bērniem, kuru mātes ir lietojušas AIIRA nerodas hipotensija (skatīt 4.3 un 4.4 apakšpunktus).

Barošana ar krūti

Tā kā nav pieejama informācija par Tezeo lietošanu zīdīšanas laikā, Tezeo lietošana nav ieteicama un vēlams izmantot alternatīvu ārstēšanu ar zālēm, kurām ir pierādīta drošība lietošanai zīdīšanas laikā, īpaši barojot jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu bērnu.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos telmisartāna ietekme uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm netika novērota.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka, lietojot antihipertensīvās zāles, reizēm var rasties reibonis vai miegainība.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

a. Drošības datu apkopojums

Nopietnas zāļu blakusparādības ietver anafilaktisku reakciju un angioneirotisko tūsku, kas var parādīties retāk (mazāk kā 1 gadījumā no 1000 pacientiem), un akūtu nieru mazspēju.

Kontrolētos pētījumos pacientiem hipertensijas ārstēšanai blakusparādību vidējais biežums telmisartāna lietošanas laikā (41,4 %) parasti bija salīdzināms ar placebo (43,9 %). Blakusparādību biežums nebija devas atkarīgs, saistību ar pacienta dzimumu, vecumu vai rasi nekonstatēja. Telmisartāna drošības profils, lietojot pacientiem kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, bija tāds pats kā pacientiem ar hipertensiju.

Zemāk uzskaitītās blakusparādības ir apkopotas no kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem, kas veikti pacientiem, kuri lietoja telmisartānu hipertensijas ārstēšanai, un no ziņojumiem pēc zāļu reģistrācijas. Sarakstā ir ņemtas vērā arī nopietnas nevēlamās blakusparādības un blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc terapija un par kurām ziņots trīs klīniskos ilgtermiņa pētījumos ar 21 642 pacientiem, kuriem telmisartāns lietots kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai līdz sešiem gadiem ilgi.

b. Tabulārs blakusparādību apkopojums

Blakusparādību biežums tiek klasificēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Infekcijas un infestācijas

Retāk: urīnceļu infekcija, ieskaitot cistītu, augšējo elpceļu infekcija, tostarp faringīts un sinusīts.

Reti: sepsis, tostarp ar letālu iznākumu¹.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Retāk: anēmija.

Reti: eozinofīlija, trombocitopēnija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: hiperkaliēmija.
Reti: hipoglikēmija (diabēta pacientiem).

Psihiskie traucējumi

Retāk: bezmiegs, depresija.
Reti: trauksme.

Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: sinkope.

Acu bojājumi:

Reti: redzes traucējumi.

Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: vertigo.

Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: bradikardija.
Reti: tahikardija.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: hipotensija², ortostatiska hipotensija.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: sāpes vēderā, caureja, dispepsija, meteorisms, vemšana.
Reti: sausa mute, nepatīkama sajūta kuņģī.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: aknu funkcijas traucējumi/aknu slimība³.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: nieze, hiperhidroze, nieze, izsitumi.
Reti: angioneirotiskā tūska (arī ar letālu iznākumu), ekzēma, eritēma, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, toksiski ādas izsitumi.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: sāpes mugurā (piemēram, išiass), muskuļu spazmas, mialģija.
Reti: artralģija, sāpes ekstremitātē, sāpes cīpslās (tendinītam līdzīgi simptomi).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: nieru funkcijas traucējumi, tostarp akūta nieru mazspēja.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: sāpes krūtīs, astēnija (vājums).
Reti: gripai līdzīgi simptomi.

Izmeklējumi

Retāk: paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

Reti: pazemināts hemoglobīns, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

^{1, 2, 3} : sīkākai informācijai skatīt 4.8 c apakšpunktu).

*c. Atsevišķu blakusparādību apraksts***1. Sepse**

PROFESS pētījumā tika novērots paaugstināts sepses biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo. Šie gadījumi var būt sagādīšanās vai saistīti ar līdz šim nezināmu mehānismu (skatīt arī 5.1 apakšpunktu).

2. Hipotensija

Šī blakusparādība bieži ziņota pacientiem ar kontrolētu asinsspiedienu, kas ārstēti ar telmisartānu kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, lietojot to papildus standarta terapijai.

3. Patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi

Visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc-reģistrācijas pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rasties šīm blakusparādībām.

4.9 Pārdozēšana

Informācija par pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Simptomi: Pamanāmākie telmisartāna pārdozēšanas simptomi bija hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboni, kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā un akūtu nieru mazspēju.

Ārstēšana: Telmisartānu nevar izvadīt hemodialīzes ceļā. Pacients uzmanīgi jānovēro, terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšana atkarīga no laika kas pagājis pēc zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicams izraisīt vemšanu un/vai veikt kuņģa skalošanu. Pārdozēšanas ārstēšanai var būt noderīga aktivētā ogle. Nepieciešams bieži kontrolēt kreatinīna un elektrolītu līmeni serumā. Ja attīstās hipotensija, pacientu jānogulda un ātri jāievada sāls un šķidruma aizvietotāji.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotenzīna II antagonisti, monopreparāts.

ATĶ kods: C09CA07

Darbības mehānisms

Telmisartāns ir iekšķīgi lietojams aktīvs un specifisks angiotenzīna II receptoru (tips AT₁) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotenzīnu II no tā saistīšanās vietas ar AT₁ apakštipa receptoriem, kas atbild par zināmo angiotenzīna II iedarbību. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonista aktivitāte pret AT₁ receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās ar AT₁ receptoriem. Piesaiste ir ilgstoša. Telmisartānam nav afinitātes pret citiem receptoriem, tostarp AT₂ un citiem mazāk pētītiem AT receptoriem. Nav zināma šo receptoru funkcionālā loma, kā arī to iespējamās superstimulācijas efekts ar angiotenzīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns. Telmisartāns pazemina plazmas aldosterona līmeni. Telmisartāns neinhibē cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns neinhibē angiotenzīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II), tas ir enzīms, kas arī noārda bradikinīnu. Tāpēc nav gaidāms, ka telmisartāns varētu potencēt ar bradikinīnu saistītos nevēlamos efektus.

Cilvēkam telmisartāna deva 80 mg gandrīz pilnīgi inhibē angiotenzīna II izraisīto asinsspiediena paaugstināšanos. Inhibējošā iedarbība saglabājas vairāk kā 24 stundas, to var novērot līdz pat 48 stundām.

Klīniskā efektivitāte un drošība:

Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā iedarbība pakāpeniski parādās 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4 līdz 8 nedēļās pēc terapijas sākuma un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Veicot ambulatorus asinsspiediena mērījumus, pierādīts, ka antihipertensīvā iedarbība stabili saglabājas ilgāk nekā 24 stundas pēc devas ieņemšanas, ieskaitot pēdējās 4 stundas pirms nākamās devas. To pierāda placebo kontrolētos klīniskos pētījumos noteiktā minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība pēc telmisartāna 40 mg un 80 mg devu lietošanas, kas konstanti turējās virs 80 %.

Tā ir neapšaubāma tendence, ka sistoliskā asinsspiediena (SAS) atgriešanās izejas līmenī ir saistīta ar devas un laika attiecību. Attiecībā uz diastolisko asinsspiedienu (DAS), šie dati nav pārliecinoši.

Pacienti ar hipertensiju telmisartāns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa frekvenci. Zāļu diurētiskās un nātrijurētiskās aktivitātes nozīme hipotensīvās iedarbības nodrošināšanā vēl nav noteikta. Telmisartāna hipotensīvā iedarbība ir salīdzināma ar citu antihipertensīvo līdzekļu grupu medikamentu hipotensīvo iedarbību (to pierāda klīniskie pētījumi, kuros salīdzināti telmisartāns ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lizinoprilu).

Pēkšņi pārtraucot terapiju ar telmisartānu, asinsspiediens pakāpeniski vairāku dienu laikā atgriežas pirmsterapijas līmenī bez konstatētas „rikošeta” hipertensijas. Klīniskos pētījumos, kuros tieši salīdzināja divus hipotensīvās terapijas veidus, konstatēja, ka sauss klepus daudz retāk bija sastopams telmisartāna grupā nekā angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupā.

Kardiovaskulāro notikumu riska mazināšana

ONTARGET pētījumā (Klīniskais pētījums par nepārtrauktas telmisartāna monoterapijas vai

kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējo vērtēto raksturlielumu – *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) tika salīdzināta telmisartāna, ramiprila un telmisartāna un ramiprila kombinācijas ietekme uz kardiovaskulāro galarezultātu 25 620 pacientiem no 55 gadu vecuma, kuriem anamnēzē bija koronāra sirds slimība, insults, tranzistora išēmiska lēkme (TIL), perifēro artēriju slimība vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu (piemēram, retinopātiju, kreisā kambara hipertrofiju, makro- vai mikroalbuminūriju), kuri ir kardiovaskulārās slimības riska populācija.

Pacienti nejaušināti tika iedalīti vienā no šādām trim terapijas grupām: 80 mg telmisartāna (n = 8 542), 10 mg ramiprila (n = 8 576) vai 80 mg telmisartāna un 10 mg ramiprila kombinācija (n = 8 502), un viņus uzraudzīja vidēji 4,5 gadus.

Attiecībā uz kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta, neletāla insulta vai sastrēguma sirds mazspējas izraisītas stacionēšanas primārā saliktā vērtētā raksturlieluma mazināšanu telmisartāns bija līdzvērtīgs ramiprilam. Primārā vērtētā raksturlieluma sastopamības biežums telmisartāna (16,7 %) un ramprila (16,5 %) grupā bija līdzīgs. Salīdzinot ar ramiprila lietotājiem, pacientiem telmisartāna terapijas grupā riska attiecība bija 1,01 (97,5 % TI 0,93 - 1,10, p (līdzvērtīguma) = 0,0019 pie robežvērtības 1,13). Visu cēloņu mirstības biežums bija attiecīgi 11,6 % un 11,8 % pacientiem, kas ārstēti ar telmisartānu vai ramiprilu.

Telmisartāna un ramiprila efektivitāte bija vienāda, vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā vērtētā raksturlieluma – kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta [0,99 (97,5 % TI 0,90 - 1,08, p (līdzvērtīguma) = 0,0004)], kas bija primārais vērtētais raksturlielums atsaucēs pētījumā HOPE (Sirds galarezultātu profilakses vērtējuma pētījums – *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kurā ramiprila darbība tika salīdzināta ar placebo.

TRANSCEND pētījumā pacienti ar AKE-I nepanesību, bet pārējiem iekļaušanas kritērijiem tādiem pašiem kā ONTARGET pētījumā, tika nejaušināti iedalīti grupās, kas lietoja telmisartānu 80 mg (n=2954) vai placebo (n=2972) papildus standarta terapijai. Vidējais novērošanas periods bija 4 gadi un 8 mēneši. Netika atklātas statistiski nozīmīgas primārā saliktā vērtētā raksturlieluma (kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta, neletāla insulta vai sastrēguma sirds mazspējas izraisītas stacionēšanas) sastopamības atšķirības (15,7 % telmisartāna un 17,0 % placebo grupā ar riska attiecību 0,92 (95 % TI 0,81 – 1,05, p = 0,22)). Tika iegūti pierādījumi par telmisartāna lietošanas ieguvumu, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā saliktā vērtētā raksturlieluma - kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta [0,87 (95 % TI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Netika iegūti pierādījumi par ieguvumu attiecībā uz kardiovaskulāro mirstību (riskā attiecība 1,03, 95 % TI 0,85 – 1,24).

Pacientiem, kas lietoja telmisartānu, par klepu un angioneirotisko tūsku ziņoja retāk nekā pacientiem, kas lietoja ramiprilu, savukārt par hipotensiju biežāk ziņoja telmisartāna terapijas grupā.

Telmisartāna lietošana kombinācijā ar ramiprilu neradīja papildu ieguvumu, salīdzinot ar ramiprila vai telmisartāna monoterapiju. Kardiovaskulāro cēloņu un visu cēloņu izraisītā mirstība kombinētās terapijas grupā bija skaitliski lielākas. Bez tam kombinētās terapijas

grupā tika novērots nozīmīgi lielāks hiperkaliēmijas, nieru mazspējas, hipotensijas un sinkopes biežums. Tādēļ šai pacientu grupā telmisartāna un ramiprila kombinācijas lietošana nav ieteicama.

PRoFESS („*Prevention Regimen for Effectively avoiding Secondary Strokes*”) pētījumā pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem pēc nesēn pārciesta insulta tika novērots paaugstināts sepse biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo, 0,70 % pret 0,49 % [RR 1.43 (95 % ticamības intervāls 1.00-2.06)]; fatālas sepse biežums bija paaugstināts telmisartāna grupas pacientiem (0.33 %) pret placebo grupas pacientiem (0.16 %) [RR 2.07 % (95% ticamības intervāls 1.14-3.76)]. Novērotais paaugstinātais sepse gadījumu biežums telmisartāna lietotājiem var būt sagādīšanās vai arī saistīts ar līdz šim nezināmu mehānismu.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Telmisartāna absorbcija ir ātra, lai gan absorbētais daudzums ir mainīgs. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir apmēram 50 %. Lietojot telmisartānu ēšanas laikā, telmisartāna plazmas koncentrācijas-laika zemlīknes laukuma ($AUC_{0-\infty}$) samazināšanās mainās no apmēram 6 % (40 mg devai) līdz apmēram 19 % (160 mg devai). 3 stundas pēc lietošanas plazmas koncentrācija, lietojot ēšanas laikā un tukšā dūšā, ir līdzīga.

Lineāra/ne-lineāra kinētika

Maz ticams, ka neliela AUC samazināšanās varētu izraisīt terapeitiskās iedarbības samazināšanos. Starp devu un līmeni plazmā nav lineāras sakarības. Devās virs 40 mg C_{max} un mazākā mērā AUC palielinās disproporcionāli.

Sadale

Telmisartāns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5 %), galvenokārt ar albumīnu un α -1 skābo glikoproteīnu. Vidējais stablais šķīstamais sadales tilpums (V_{dss}) ir apmēram 500 l.

Metabolisms

Telmisartāns metabolizējas, pirmējam savienojumam saistoties pie glikuronīda. Konjugātam nav konstatēta farmakoloģiskā aktivitāte.

Eliminācija

Telmisartānam raksturīga bieksponeciāla noārdīšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu >20 stundām. Maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) un mazākā mērā plazmas koncentrācijas-laika zemlīknes laukums (AUC) palielinās disproporcionāli devai. Lietojot telmisartānu ieteicamās devās, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu akumulāciju. Sievietēm novēroja augstāku plazmas koncentrāciju nekā vīriešiem, bez būtiskas ietekmes uz efektivitāti.

Pēc perorālas (un intravenozas) ievadīšanas telmisartāns gandrīz pilnīgi izdalās ar fecēm, galvenokārt neizmainītā veidā. Kumulatīvā urīna ekskrecija ir <1 % no devas. Kopējais plazmas klīrens (Cl_{tot}) ir augsts (apmēram 1000 ml/min) salīdzinot ar aknu asins plūsmu (apmēram 1500 ml/min).

Īpašas pacientu grupas

Dzimuma atšķirības

Novēroja plazmas koncentrācijas atšķirību starp dzimumiem, $C_{\max}$ un AUC sievietēm bija apmēram 3 un attiecīgi 2 reizes augstāka nekā vīriešiem.

Gados vecāki pacienti

Telmisartāna farmakokinētika neatšķiras gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota plazmas koncentrācijas dubultošanās. Tomēr pacientiem ar nieru mazspēju, kuriem tika veikta dialīze, novēroja zemāku plazmas koncentrāciju. Pacientiem ar nieru mazspēju telmisartāns cieši saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar dialīzi. Eliminācijas pusperiods nemainās pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem farmakokinētikas pētījumos konstatēja absolūtās biopieejamības palielināšanos pat tuvu 100 %. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nemainās.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskos drošības pētījumos devas, kas bija salīdzināmas ar klīniskām terapeitiskām devām, normotensīviem dzīvniekiem samazināja sarkano asins šūnu parametrus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu), izmainīja nieru hemodinamiku (palielināja asins urīnvielas slāpekli un kreatinīnu), kā arī palielināja seruma kālija līmeni. Suņiem novēroja renālu tubulāru dilatāciju un atrofiju. Suņiem un žurkām novēroja kuņģa gļotādas bojājumus (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiska rakstura blakusparādības, kas pazīstamas no preklīniskiem pētījumiem ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru antagonistiem, novērsa papildus perorāli ordinējot sāli. Abām sugām novēroja palielinātu plazmas renīna aktivitāti un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīm izmaiņām, kā arī angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un citu angiotenzīna II receptoru antagonistu grupas efektam šķiet nav klīniskas nozīmes.

Nav tiešu pierādījumu par teratogēnisku iedarbību, taču telmisartāna toksisku devu lietošanas laikā tika novērots efekts uz pēcnācēju postnatālo attīstību, piemēram, ķermeņa masas samazināšanos un novēlotu acu atvēršanos.

Pētījumos *in vitro* mutagenitāte un būtiska klastrogēnā aktivitāte netika pierādīta; žurkām un pelēm netika pierādīta kancerogenitāte.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Meglumīns

Sorbīts (E420)

Nātrija hidroksīds
Povidons 25
Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH/Al blisteris, kartona salokāma kārbiņa.

Iepakojuma lielumi: 28, 30 vai 90 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zentiva, k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praha 10, Čehijas Republika

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

10-0174

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 30.04.2010.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2012