

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Tolura 40 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 149,8 mg sorbitola (E420) i 57 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari pogledajte dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

40 mg: bijele do gotovo bijele, bikonveksne, ovalne tablete

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba.

Kardiovaskularna prevencija

Smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta u odraslih osoba s:

- manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolešću (anamneza koronarne bolesti srca, moždanog udara ili periferne arterijske bolesti) ili
- dijabetes melitus tip 2 s dokazanim oštećenjem ciljnih organa.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje esencijalne hipertenzije:

Uobičajena učinkovita doza je 40 mg jednom dnevno. Pojedini bolesnici mogu imati pozitivan učinak već pri dnevnoj dozi od 20 mg. U slučajevima gdje nije postignuta ciljna vrijednost krvnog tlaka, doza telmisartana može se povisiti na maksimalno 80 mg jednom dnevno. Kao alternativa, telmisartan se može primjenjivati u kombinaciji s tiazidnim diureticima, kao što je hidroklorotiazid, za koji se pokazalo da ima dodatan učinak na snižavanje krvnog tlaka s telmisartanom. Kada se razmatra povišenje doze, treba znati da se maksimalni antihipertenzivni učinak općenito postiže četiri do osam tjedana nakon početka liječenja (pogledajte dio 5.1).

Kardiovaskularna prevencija:

Preporučena doza je 80 mg jednom dnevno. Nije poznato jesu li doze niže od 80 mg telmisartana učinkovite u snižavanju kardiovaskularnog morbiditeta.

Kada se započinje terapija telmisartanom zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, potrebne su redovne kontrole krvnog tlaka te, ako je potrebno, prilagodba doze drugih antihipertenziva.

## *Posebne populacije*

### Bolesnici s oštećenjem bubrega

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili bolesnika na hemodijalizi. U ovih bolesnika preporučuje se niža početna doza od 20 mg (pogledajte dio 4.4). Nije potrebno prilagođavati doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

### Bolesnici s oštećenjem jetre

Tolura je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (pogledajte dio 4.3). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre doza ne smije prelaziti 40 mg jednom dnevno (pogledajte dio 4.4).

### Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolura nije utvrđena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Telmisartan tablete primjenjuju se peroralno jednom dnevno i trebaju se uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

### *Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Telmisartan treba čuvati u zapečaćenom blisteru zbog higroskopskog svojstva tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera neposredno prije primjene (pogledajte dio 6.6).

Tolura tablete ne mogu se podijeliti, stoga nisu prikladne za bolesnike kojima je potrebna doza od 20 mg telmisartana za liječenje hipertenzije ili za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Za ove bolesnike dostupan je odgovarajući lijek s istom djelatnom tvari.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenu u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte dijelove 4.4 i 4.6).
- Bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetre.

Istodobna primjena lijeka Tolura s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba nastaviti liječiti drugim antihipertenzivima s utvrđenim sigurnosnim profilom kod primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka (pogledajte dijelove 4.3 i 4.6).

### Oštećenje jetre

Tolura se ne smije davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnom opstrukcijom ili teškim oštećenjem jetre (pogledajte dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. U ovih bolesnika očekuje se smanjeni klirens telmisartana u jetri. Tolura se treba primjenjivati isključivo s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre.

### Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

### Oštećenje bubrega i transplantacija bubrega

Kada se Tolura primjenjuje u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno pratiti vrijednosti kalija i kreatinina u serumu. Ne postoji iskustvo u vezi primjene lijeka Tolura u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

### Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze lijeka Tolura, može se pojaviti u bolesnika koji imaju depleciju volumena i/ili natrija zbog snažne terapije diureticima, prehrane s ograničenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolura. Deplecija volumena i/ili natrija se mora korigirati prije primjene lijeka Tolura.

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

### Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise prvenstveno o djelovanju sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili osnovnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav, kao što je telmisartan, je povezano s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (pogledajte dio 4.8).

### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

### Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofička kardiomiopatija

Kao i s ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika koji imaju aortalnu ili mitralnu stenozu ili opstruktivnu hipertrofičnu kardiomiopatiju.

### Bolesnici s dijabetesom liječeni inzulinom ili antidijabeticima

U ovih bolesnika hipoglikemija se može pojaviti kod liječenja telmisartanom. Stoga, u ovih bolesnika treba adekvatno kontrolirati glukozu u krvi; može biti potrebno podesiti dozu inzulina ili antidijabetika, kada je to indicirano.

### Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju.

U starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povećati razinu kalija i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može imati smrtni ishod.

Prije razmatranja istodobne primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni faktori rizika za hiperkalijemiju koji se moraju razmotriti su:

- Dijabetes melitus, poremećaj rada bubrega, dob (>70 godina).
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili dodacima kalija. Lijekovi ili terapijske klase lijekova koji mogu izazvati hiperkalijemiju su nadomjesci soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni (antiinflamatorni) lijekovi (NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna kardijalna dekompenzacija, metabolička acidoza, pogoršanje funkcije bubrega, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Preporučuje se pažljivo pratiti kalij u serumu rizičnih bolesnika (pogledajte dio 4.5).

### Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 149,8 mg sorbitola u jednoj tableti.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

### Laktoza

Tolura tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati lijek Tolura.

### Etničke razlike

Kao što je uočeno za inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, telmisartan i drugi antagonisti receptora angiotenzina II su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego u osoba koje nisu crne rase, možda zbog veće prevalencije stanja sa sniženim vrijednostima renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

### Ostalo

Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, prekomjerno snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardijopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Digoksin

Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

Poput ostalih lijekova koji djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, telmisartan može izazvati hiperkalijemiju (pogledajte dio 4.4). Rizik od hiperkalijemije se povećava u slučaju kombinacije s drugim lijekovima koji također mogu izazvati hiperkalijemiju (nadmjesci soli koji sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim).

Pojava hiperkalijemije ovisi o udruženim čimbenicima rizika. Rizik se povećava u slučaju gore spomenutih kombinacija liječenja. Rizik je osobito visok u kombinaciji s diureticima koji štede kalij i u kombinaciji s nadomjescima soli koje sadrže kalij. Kombinacija s ACE-inhibitorima ili NSAIL, na primjer, predstavlja manji rizik pod uvjetom da se striktno slijede mjere opreza u primjeni.

*Ne preporučuje se istodobna primjena*

### Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, ublažavaju gubitak kalija induciranog diureticima. Diuretici koji štede kalij npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid, dodaci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Ako je indicirana istodobna primjena zbog zabilježene hipokalijemije, primjenjuje ih se oprezno i uz učestalo praćenje kalija u serumu.

### Litij

Zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima te s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan. Ako je primjena kombinacije dokazana kao potrebna, preporučuje se pažljivo pratiti razine litija u serumu.

*Istodobna primjena zahtijeva oprez*

### Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2-inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

U pojedinih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i inhibitora ciklooksigenaze može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba prikladno hidrirati te je potrebno razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, a zatim periodično.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta do 2,5 puta u AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

### Diuretici (tiazidni diuretici ili diuretici Henleove petlje)

Prethodno liječenje visokim dozama diuretika, kao što su furosemid (diuretik Henleove petlje) i hidroklorotiazid (tiazidni diuretik) može rezultirati deplecijom volumena kao i povećanim rizikom od hipotenzije, pri započinjanju terapije telmisartanom.

*Potrebno je uzeti u obzir kod istodobne primjene*

### Ostali antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinak telmisartana se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenziva.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (pogledajte dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivne učinke svih antihipertenziva, uključujući telmisartan: baclofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati konzumacijom alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva.

### Kortikosteroidi (sistemska primjena)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (pogledajte dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (pogledajte dijelove 4.3 i 4.4).

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni lijeka Tolura u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (pogledajte dio 5.3).

Epidemiološki podaci vezani uz teratogeni rizik nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne omogućuju konačan zaključak; međutim, ne može se isključiti malen porast rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku uz antagoniste receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu klasu lijekova. Osim ako se produljena terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra nužnom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba se odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka.

Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramniji, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte dio 5.3.).

Ako dođe do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuju se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i razvoja lubanje.

Nedonošćad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo pratiti radi hipotenzije (pogledajte dijelove 4.3 i 4.4).

### Dojenje

Budući da ne postoje dostupni podaci o primjeni lijeka Tolura tijekom dojenja, primjena lijeka Tolura se ne preporučuje i prednost se daje drugim lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tijekom dojenja, osobito tijekom razdoblja dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

### Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima učinci lijeka Tolura na plodnost muškaraca i žena nisu uočeni.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Prilikom upravljanja vozilima ili strojevima, povremeno može doći do pojave omaglice ili pospanosti, kada se uzima antihipertenzivna terapija poput lijeka Tolura .

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak profila sigurnosti

Teške nuspojave obuhvaćaju anafilaktičku reakciju i angioedem koji se mogu rijetko pojaviti ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i akutno zatajenje bubrega.

Ukupna incidencija nuspojava zabilježenih s telmisartanom bila je uobičajeno usporediva s placebom (41,4 % u odnosu na 43,9 %), u kontroliranim ispitivanjima u bolesnika liječenih zbog hipertenzije. Incidencija nuspojava nije bila povezana s dozom te nije pokazala korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika. Profil sigurnosti telmisartana u bolesnika liječenih radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta bio je u skladu s onim u bolesnika s hipertenzijom.

Dolje navedene nuspojave prikupljene su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih zbog hipertenzije i iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Popis također uzima u obzir teške nuspojave i nuspojave koje dovode do prekida liječenja, zabilježene u tri dugotrajna klinička ispitivanja koja su uključivala 21642 bolesnika liječena telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, u trajanju do 6 godina.

### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave su poredane po kategorijama učestalosti prema sljedećem pravilu: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

#### Infekcije i infestacije

Manje često:	Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis, infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis
Rijetko:	Sepsa uključujući smrtni ishod <sup>1</sup>

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često:	Anemija
Rijetko:	Eozinofilija, trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktička reakcija, preosjetljivost
----------	---

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često:	Hiperkalijemija
Rijetko:	Hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)

#### Psihijatrijski poremećaji



Manje često: Nesanica, depresija  
Rijetko: Anksioznost

#### Poremećaji živčanog sustava

Manje često: Sinkopa  
Rijetko: Somnolencija

#### Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaj vida

#### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: Vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Manje često: Bradikardija  
Rijetko: Tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Manje često: Hipotenzija<sup>2</sup>, ortostatska hipotenzija

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja

Manje često: Dispneja, kašalj  
Vrlo rijetko: Bolest plućnog intersticija<sup>4</sup>

#### Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Abdominalna bol, proljev, dispepsija, flatulencija, povraćanje  
Rijetko: Suha usta, nelagoda u želucu, disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre<sup>3</sup>

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: Pruritus, hiperhidroza, osip  
Rijetko: Angioedem (također sa smrtnim ishodom), ekcem, eritem, urtikarija, osip od lijeka, toksični osip kože

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: Bol u leđima (npr. išijas), grčevi mišića, mijalgija,  
Rijetko: Artralgija, bol u ekstremitetima, bol tetiva (simptomi poput tendinitisa)

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Bol u prsima, astenija (slabost)  
Rijetko: Bolest sa simptomima sličnim gripi

#### Pretrage

Manje često: Povišeni kreatinin u krvi  
Rijetko: Sniženi hemoglobin, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi, povišeni jetreni enzimi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi

1, 2, 3, 4: za daljnje opise, molimo pogledajte pod "Opis odabranih nuspojava".

#### Opis odabranih nuspojava

### Sepsa

U ispitivanju PROfESS, uočena je veća učestalost sepse s telmisartanom u usporedbi s placebom. Taj događaj može biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također pogledajte dio 5.1).

### Hipotenzija

Ova nuspojava zabilježena je kao česta u bolesnika s kontroliranim krvnim tlakom koji su liječeni telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta uz standardnu skrb.

### Abnormalna funkcija jetre / poremećaj rada jetre

Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre/poremećaja rada jetre nakon stavljanja lijeka u promet, pojavila se u bolesnika u Japanu. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

### Bolest plućnog intersticija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je vremenska povezanost slučajeva intersticijske bolesti pluća s unosom telmisartana. Međutim, nije utvrđena uzročna povezanost.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja u ljudi.

Simptomi: Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom bile su hipotenzija i tahikardija; također su zabilježeni bradikardija, omaglica, porast kreatinina u serumu i akutno zatajenje bubrega.

Liječenje: Telmisartan se ne uklanja hemodijalizom. Bolesnika se mora pažljivo pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa lijeka i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili lavažu želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Elektroliti i kreatinin u serumu se moraju često pratiti. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba polegnuti na leđa i brzo dati nadomjestke soli i volumena.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II, čisti, ATK oznaka: C09CA07.

#### Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT<sub>1</sub> receptor. Vežanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom.

Razine aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi, niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

U ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo u potpunosti inhibira porast krvnog tlaka izazvanog angiotenzinom II. Inhibitorni učinak se održava tijekom 24 sata, a još uvijek se može izmjeriti do 48 sati.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

#### Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje očit unutar 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja i održava se tijekom dugotrajne terapije.

Antihipertenzivni učinak je stalno prisutan tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kako je prikazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno omjerima minimalnih do maksimalnih vrijednosti koje su konstantno bile iznad 80 % nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očiti trend odnosa doze i vremena potrebnog za vraćanje osnovne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT). U ovom pogledu podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) nisu konzistentni.

U bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu pulsa. Doprinos diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na hipotenzivno djelovanje tek treba definirati. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s onom od tvari koje pripadaju drugim klasama antihipertenziva (prema kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom razdoblja od nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj (rebound) hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža u bolesnika liječenih telmisartanom nego u onih koji su primali inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima u kliničkim ispitivanjima koja su izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

#### Kardiovaskularna prevencija

**ONTARGET** ispitivanje (eng. **ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) uspoređivalo je učinke telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode u 25 620 bolesnika u dobi od 55 godina ili starijim, s anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti ili dijabetes melitusom tipa 2 s dokazanim oštećenjima ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijeve klijetke, makro- ili mikroalbuminurija), koja je populacija s rizikom pojave kardiovaskularnih događaja.

Bolesnici su randomizirani u jednu od tri sljedeće skupine liječenja: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ili kombinacija telmisartana 80 mg i ramiprila 10 mg (n = 8502) uz prosječno trajanje praćenja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak ramiprilu u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda kojeg čine kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkta miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca. Učestalost primarnog ishoda bila je slična u skupinama na telmisartanu (16,7 %) i ramiprilu (16,5 %). Omjer rizika za telmisartan u odnosu na ramipril bio je 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 na granici od 1,13). Opća stopa mortaliteta iznosila je 11,6 % u bolesnika liječenih telmisartanom odnosno 11,8 % u bolesnika liječenih ramiprilom.

Pokazalo se da je telmisartan slično učinkovit kao i ramipril u prethodno određenom sekundarnom ishodu uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], u primarnom ishodu referentnog ispitivanja HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), koje je ispitivalo učinak ramiprila u odnosu na placebo.

Bolesnici s netolerancijom na ACE-I randomizirani u TRANSCEND ispitivanju, s inače sličnim kriterijima uključivosti kao u ONTARGET ispitivanju, randomizirani su na telmisartan 80 mg (n=2954) ili placebo (n=2972), oboje davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti primarnog složenog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebo s omjerom rizika od 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Dokazana je korist liječenja telmisartanom u usporedbi s placebom u prethodno određenom sekundarnom složenom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije dokazana korist u odnosu na kardiovaskularni mortalitet (omjer rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem rjeđe su zabilježeni u bolesnika liječenih telmisartanom nego u bolesnika liječenih ramiprilom, dok je hipotenzija češće zabilježena s telmisartanom.

Kombiniranje telmisartana s ramiprilom nije imalo dodatnu korist u odnosu na sam ramipril ili telmisartan. CV (kardiovaskularni) mortalitet i opći mortalitet u ovoj su kombinaciji bili brojčano veći. Nadalje, u skupini koja je primala kombinaciju postojala je znatno veća učestalost pojave hiperkalijemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope. Stoga se primjena kombinacije telmisartana i ramiprila ne preporučuje u ovoj populaciji.

U ispitivanju „Preventivni režim za učinkovito izbjegavanje drugog moždanog udara“ (eng. “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) (PRoFESS) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse za telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70 % u odnosu na 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija smrtnih slučajeva od sepse bila je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Uočena povećana stopa pojave sepse povezane s primjenom telmisartana može biti slučajna ili povezana s trenutno nepoznatim mehanizmom.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost telmisartana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene.

Učinci primjene dvije doze telmisartana na snižavanje krvnog tlaka procijenjeni su u 76 uglavnom

pretilih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 6 do < 18 godina (tjelesna težina  $\geq 20$  kg i  $\leq 120$  kg, u prosjeku 74,6 kg), nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg (n = 29 liječenih) ili 2 mg/kg (n = 31 liječena) tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Prisutnost sekundarne hipertenzije nije istražena uključivanjem. U nekih od ispitivanih bolesnika korištene doze bile su veće od onih preporučenih u liječenju hipertenzije u odrasloj populaciji, dosežući dnevnu dozu usporedivu sa 160 mg, koja je ispitana u odraslih. Nakon prilagođavanja učinaka za dobnu skupinu, prosječne SBP promjene od početne vrijednosti (primarni cilj) iznosile su -14,5 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 1 mg/kg, a -6,0 (2,4) u skupini koja je primala placebo. Prilagođene DBP promjene od početne vrijednosti iznosile su -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg odnosno -3,5 (2,1) mm Hg. Promjena je bila ovisna o dozi. Podaci o sigurnosti iz ovog ispitivanja u bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina općenito su bili slični onima uočenim u odraslih. Nije procijenjena sigurnost dugotrajnog liječenja djece i adolescenata.

Porast eozinofila zabilježen u ovoj populaciji bolesnika nije zabilježen u odraslih. Nije poznat njegov klinički značaj i relevantnost.

Na temelju ovih kliničkih podataka ne mogu se donositi zaključci o djelotvornosti i sigurnosti primjene telmisartana u pedijatrijskoj populaciji s hipertenzijom.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje površine ispod krivulje koncentracije telmisartana u plazmi-vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) varira od oko 6 % (doza 40 mg) do oko 19 % (doza 160 mg). Do 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične bez obzira uzima li se telmisartan natašte ili s hranom.

### Linearnost/nelinearnost

Ne očekuje se da malo smanjenje AUC izaziva smanjenje terapijske djelotvornosti. Ne postoji linearan odnos između razina doza i razina u plazmi.  $C_{max}$  i, u manjoj mjeri AUC povećavaju se disproporcionalno pri dozama iznad 40 mg.

### Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5 %), uglavnom albumin i alfa-1 kiselinski glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{dss}$ ) je oko 500 l.

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom na glukuronid osnovnog spoja. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

### Eliminacija

Za telmisartan je karakteristična bieksponecijalna farmakokinetika raspada, s terminalnim poluvremenom eliminacije od >20 sati. Maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) i, u manjoj mjeri, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi-vrijeme (AUC), povećava se disproporcionalno s dozom. Ne postoji dokaz o klinički značajnoj akumulaciji telmisartana ako se uzima u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više u žena nego u muškaraca, bez značajnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene, telmisartan se gotovo isključivo izlučuje fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Kumulativna urinarna ekskrecija je <1 % doze. Ukupni klirens plazme ( $Cl_{tot}$ ) je visok (oko 1000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1500 ml/min).

### *Posebne populacije*

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dvije doze telmisartana procijenjena je kao sekundarni cilj u bolesnika s

hipertenzijom (n = 57) u dobi od 6 do < 18 godina nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg ili 2 mg/kg tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Farmakokinetički ciljevi obuhvaćali su određivanje stanja dinamičke ravnoteže telmisartana u djece i adolescenata te istraživanje razlika vezanih uz dob. Iako je ispitivanje bilo premalo za smislenu procjenu farmakokinetike u djece mlađe od 12 godina, rezultati su općenito bili u skladu s nalazima u odraslih i potvrdili nelinearnost telmisartana, osobito za  $C_{max}$ .

#### Spol

Uočene su razlike u koncentracijama u plazmi, sa  $C_{max}$  i AUC oko 3 odnosno 2 puta više u žena u usporedbi s muškarcima.

#### Stariji

Farmakokinetika telmisartana se ne razlikuje između starijih i onih mlađih od 65 godina.

#### Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, uočeno je udvostručavanje koncentracija u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi uočene su u bolesnika s insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti dijalizi. Telmisartan se u visokoj mjeri veže za proteine plazme u bolesnika s insuficijencijom bubrega te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrega.

#### Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su porast apsolutne bioraspoloživosti do gotovo 100 %. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjeno u bolesnika s oštećenjem jetre.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, doze čija ekspozicija je usporediva s onom u kliničkom terapijskom rasponu izazvale su smanjenje parametara crvenih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u hemodinamici bubrega (povišene vrijednosti dušika iz ureje i kreatinina u krvi), kao i povišeni kalij u serumu normotenzivnih životinja. U pasa su uočene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ozljeda na sluznici želuca (erozija, ulkusi ili upala) također je primijećena u štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz nekliničkih ispitivanja s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i antagonistima receptora angiotenzina II, bile su spriječene oralnim nadomjeskom soli.

U obje vrste uočeni su povećano djelovanje renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Ove promjene koje su također učinak klase inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i ostalih antagonista receptora angiotenzina II, nemaju klinički značaj.

Nije dokazan jasan teratogeni učinak, međutim, pri toksičnim razinama doze telmisartana, uočen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su mala tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantnog klastogenog djelovanja u in vitro ispitivanjima niti dokaza kancerogenosti u štakora i miševa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Povidon (K30)  
Meglumin  
Natrijev hidroksid  
Laktoza hidrat  
Sorbitol (E420)

Magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

OPA/Al/PVC Al blister. Svaki blister sadrži 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

14 tableta: EU/1/10/632/008

28 tableta: EU/1/10/632/009

30 tableta: EU/1/10/632/010

56 tableta: EU/1/10/632/011

84 tableta: EU/1/10/632/012

90 tableta: EU/1/10/632/013

98 tableta: EU/1/10/632/014

100 tableta: EU/1/10/632/023

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja, 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja : 19. ožujka 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26.01.2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. NAZIV LIJEKA

Tolura 80 mg tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 299,7 mg sorbitola (E420) i 114 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari pogledajte dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

80 mg: bijele do gotovo bijele, bikonveksne, tablete oblika kapsule

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba.

Kardiovaskularna prevencija

Smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta u odraslih osoba s:

- manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolešću (anamneza koronarne bolesti srca, moždanog udara ili periferne arterijske bolesti) ili
- dijabetes melitus tip 2 s dokazanim oštećenjem ciljnih organa.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje esencijalne hipertenzije

Uobičajena učinkovita doza je 40 mg jednom dnevno. Pojedini bolesnici mogu imati pozitivan učinak već pri dnevnoj dozi od 20 mg. U slučajevima gdje nije postignuta ciljna vrijednost krvnog tlaka, doza telmisartana može se povisiti na maksimalno 80 mg jednom dnevno. Kao alternativa, telmisartan se može primjenjivati u kombinaciji s tiazidnim diureticima, kao što je hidroklorotiazid, za koji se pokazalo da ima dodatan učinak na snižavanje krvnog tlaka s telmisartanom. Kada se razmatra povišenje doze, treba znati da se maksimalni antihipertenzivni učinak općenito postiže četiri do osam tjedana nakon početka liječenja (pogledajte dio 5.1).

Kardiovaskularna prevencija

Preporučena doza je 80 mg jednom dnevno. Nije poznato jesu li doze niže od 80 mg telmisartana učinkovite u snižavanju kardiovaskularnog morbiditeta.

Kada se započinje terapija telmisartanom zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, potrebne su redovne kontrole krvnog tlaka te, ako je potrebno, prilagodba doze drugih antihipertenziva.



## *Posebne populacije*

### Bolesnici s oštećenjem bubrega

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega ili na hemodijalizi. U ovih bolesnika preporučuje se niža početna doza od 20 mg (pogledajte dio 4.4). Nije potrebno prilagođavati doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega.

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom kontraindicirana je u bolesnika s oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pogledajte dio 4.3).

### Bolesnici s oštećenjem jetre

Tolura je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (pogledajte dio 4.3). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre doza ne smije prelaziti 40 mg jednom dnevno (pogledajte dio 4.4).

### Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolura nije utvrđena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Način primjene

Telmisartan tablete primjenjuju se peroralno jednom dnevno i trebaju se uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

### *Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka*

Telmisartan treba čuvati u zapečaćenom blisteru zbog higroskopskog svojstva tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera neposredno prije primjene (pogledajte dio 6.6).

Tolura tablete ne mogu se podijeliti, stoga nisu prikladne za bolesnike kojima je potrebna doza od 20 mg telmisartana za liječenje hipertenzije ili za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Za ove bolesnike dostupan je odgovarajući lijek s istom djelatnom tvari.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenu u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte dijelove 4.4 i 4.6).
- Bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetre.

Istodobna primjena lijeka Tolura s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, bolesnice koje planiraju

trudnoću treba nastaviti liječiti drugim antihipertenzivima s utvrđenim sigurnosnim profilom kod primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka (pogledajte dijelove 4.3 i 4.6).

### Oštećenje jetre

Tolura se ne smije davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnom opstrukcijom ili teškim oštećenjem jetre (pogledajte dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. U ovih bolesnika očekuje se smanjeni klirens telmisartana u jetri. Tolura se treba primjenjivati isključivo s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre.

### Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećan rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega kada se bolesnici s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije jednog funkcionalnog bubrega liječe lijekovima koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron.

### Oštećenje bubrega i transplantacija bubrega

Kada se Tolura primjenjuje u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno pratiti vrijednosti kalija i kreatinina u serumu. Ne postoji iskustvo u vezi primjene lijeka Tolura u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

### Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze lijeka Tolura Tolure, može se pojaviti u bolesnika koji imaju depleciju volumena i/ili natrija zbog snažne terapije diureticima, prehrane s ograničenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolura. Deplecija volumena i/ili natrija se mora korigirati prije primjene lijeka Tolura .

### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

### Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise prvenstveno o djelovanju sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili osnovnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav, kao što je telmisartan, je povezano s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (pogledajte dio 4.8).

### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

### Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofička kardiomiopatija

Kao i s ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika koji imaju aortalnu ili mitralnu stenozu ili opstruktivnu hipertrofičnu kardiomiopatiju.

### Bolesnici s dijabetesom liječeni inzulinom ili antidijabeticima

U ovih bolesnika hipoglikemija se može pojaviti kod liječenja telmisartanom. Stoga, u ovih bolesnika treba adekvatno kontrolirati glukozu u krvi; može biti potrebno podesiti dozu inzulina ili antidijabetika, kada je to indicirano.

### Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju.

U starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povećati razinu kalija i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može imati smrtni ishod.

Prije razmatranja istodobne primjene lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika.

Glavni faktori rizika za hiperkalijemiju koji se moraju razmotriti su:

- Dijabetes melitus, poremećaj rada bubrega, dob (>70 godina).
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili dodacima kalija. Lijekovi ili terapijske klase lijekova koji mogu izazvati hiperkalijemiju su nadomjesci soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni (antiinflamatorni) lijekovi (NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna kardijalna dekompenzacija, metabolička acidoza, pogoršanje funkcije bubrega, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Preporučuje se pažljivo pratiti kalij u serumu rizičnih bolesnika (pogledajte dio 4.5).

### Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 299,7 mg sorbitola u jednoj tableti.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

### Laktoza

Tolura tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati Toluru.

### Etničke razlike

Kao što je uočeno za inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, telmisartan i drugi antagonisti receptora angiotenzina II su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego u osoba koje nisu crne rase, možda zbog veće prevalencije stanja sa sniženim vrijednostima renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

### Ostalo

Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, prekomjerno snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Digoksin

Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

Poput ostalih lijekova koji djeluju na sustav renin-angiotenzin-aldosteron, telmisartan može izazvati hiperkalijemiju (pogledajte dio 4.4). Rizik od hiperkalijemije se povećava u slučaju kombinacije s drugim lijekovima koji također mogu izazvati hiperkalijemiju (nadmjesci soli koji sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim).

Pojava hiperkalijemije ovisi o udruženim čimbenicima rizika. Rizik se povećava u slučaju gore spomenutih kombinacija liječenja. Rizik je osobito visok u kombinaciji s diureticima koji štede kalij i u kombinaciji s nadmjescima soli koje sadrže kalij. Kombinacija s ACE-inhibitorima ili NSAIL, na primjer, predstavlja manji rizik pod uvjetom da se striktno slijede mjere opreza u primjeni.

*Ne preporučuje se istodobna primjena*

##### Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

Antagonisti receptora angiotenzina II, kao što je telmisartan, ublažavaju gubitak kalija induciranog diureticima. Diuretici koji štede kalij npr. spirinolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid, dodaci kalija ili nadmjesci soli koji sadrže kalij mogu dovesti do značajnog porasta kalija u serumu. Ako je indicirana istodobna primjena zbog zabilježene hipokalijemije, primjenjuje ih se oprezno i uz učestalo praćenje kalija u serumu.

##### Litij

Zabilježena su reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i toksičnost tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima te s antagonistima receptora angiotenzina II, uključujući telmisartan. Ako je primjena kombinacije dokazana kao potrebna, preporučuje se pažljivo pratiti razine litija u serumu.

*Istodobna primjena zahtijeva oprez*

##### Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2-inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

U pojedinih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i inhibitora ciklooksigenaze može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba prikladno hidrirati te je potrebno razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, a zatim periodično.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta do 2,5 puta u AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

### Diuretici (tiazidni diuretici ili diuretici Henleove petlje)

Prethodno liječenje visokim dozama diuretika, kao što su furosemid (diuretik Henleove petlje) i hidroklorotiazid (tiazidni diuretik) može rezultirati deplecijom volumena kao i povećanim rizikom od hipotenzije pri započinjanju terapije telmisartanom.

*Potrebno je uzeti u obzir kod istodobne primjene*

### Ostali antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinak telmisartana se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenziva.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (pogledajte dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava, može se očekivati da sljedeći lijekovi mogu potencirati hipotenzivne učinke svih antihipertenziva, uključujući telmisartan: baclofen, amifostin. Nadalje, ortostatska hipotenzija se može pogoršati konzumacijom alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva.

### Kortikosteroidi (sistemska primjena)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (pogledajte dio 4.4). Primjena antagonista receptora angiotenzina II je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (pogledajte dijelove 4.3 i 4.4).

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni lijeka Tolura u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (pogledajte dio 5.3).

Epidemiološki podaci vezani uz teratogeni rizik nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće ne omogućuju konačan zaključak; međutim, ne može se isključiti malen porast rizika. Iako nema kontroliranih epidemioloških podataka o riziku uz antagoniste receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu klasu lijekova. Osim ako se produljena terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra nužnom, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativno antihipertenzivno liječenje s utvrđenim sigurnosnim profilom primjene u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II treba se odmah prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka.

Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnij, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (pogledajte dio 5.3.).

Ako dođe do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuju se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i razvoja lubanje. Nedonoščad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo pratiti radi hipotenzije (pogledajte dijelove 4.3 i 4.4).

## Dojenje

Budući da ne postoje dostupni podaci o primjeni lijeka Tolura tijekom dojenja, primjena lijeka Tolurase ne preporučuje i prednost se daje drugim lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tijekom dojenja, osobito tijekom razdoblja dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

## Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima učinci lijeka Tolura na plodnost muškaraca i žena nisu uočeni.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Prilikom upravljanja vozilima ili strojevima, povremeno može doći do pojave omaglice ili pospanosti, kada se uzima antihipertenzivna terapija poput lijeka Tolura.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak profila sigurnosti

Teške nuspojave obuhvaćaju anafilaktičku reakciju i angioedem koji se mogu rijetko pojaviti ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) i akutno zatajenje bubrega.

Ukupna incidencija nuspojava zabilježenih s telmisartanom bila je uobičajeno usporediva s placebom (41,4 % u odnosu na 43,9 %), u kontroliranim ispitivanjima u bolesnika liječenih zbog hipertenzije. Incidencija nuspojava nije bila povezana s dozom te nije pokazala korelaciju sa spolom, dobi ili rasom bolesnika. Profil sigurnosti telmisartana u bolesnika liječenih radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta bio je u skladu s onim u bolesnika s hipertenzijom.

Dolje navedene nuspojave prikupljene su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih zbog hipertenzije i iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Popis također uzima u obzir teške nuspojave i nuspojave koje dovode do prekida liječenja, zabilježene u tri dugotrajna klinička ispitivanja koja su uključivala 21642 bolesnika liječena telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, u trajanju do 6 godina.

#### Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave su poredane po kategorijama učestalosti prema sljedećem pravilu: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

#### Infekcije i infestacije

Manje često:	Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis, infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis
Rijetko:	Sepsa uključujući smrtni ishod <sup>1</sup>

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često:	Anemija
Rijetko:	Eozinofilija, trombocitopenija

#### Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktička reakcija, preosjetljivost
----------	---

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često:	Hiperkalijemija
--------------	-----------------

Rijetko: Hipoglikemija (u dijabetičara)

#### Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Nesanica, depresija

Rijetko: Anksioznost

#### Poremećaji živčanog sustava

Manje često: Sinkopa

Rijetko: Somnolencija

#### Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaj vida

#### Poremećaji uha i labirinta

Manje često: Vrtoglavica

#### Srčani poremećaji

Manje često: Bradikardija

Rijetko: Tahikardija

#### Krvožilni poremećaji

Manje često: Hipotenzija<sup>2</sup>, ortostatska hipotenzija

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: Dispneja, kašalj

Vrlo rijetko: Bolest plućnog intersticija<sup>4</sup>

#### Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Abdominalna bol, proljev, dispepsija, flatulencija, povraćanje

Rijetko: Suha usta, nelagoda u želucu, disgeuzija

#### Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre<sup>3</sup>

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: Pruritus, hiperhidroza, osip

Rijetko: Angioedem (također sa smrtnim ishodom), ekcem, eritem, urtikarija, osip od lijeka, toksični osip kože

#### Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: Bol u leđima (npr. išijas), grčevi mišića, mijalgija,

Rijetko: Artralgija, bol u ekstremitetima, bol tetiva (simptomi poput tendinitisa)

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega

#### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Bol u prsima, astenija (slabost)

Rijetko: Bolest sa simptomima sličnim gripi

#### Pretrage

Manje često: Povišeni kreatinin u krvi

Rijetko: Sniženi hemoglobin, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi, povišeni jetreni enzimi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi

1, 2, 3, 4: za daljnje opise, molimo pogledajte pod "Opis odabranih nuspojava".

## Opis odabranih nuspojava

### Sepsa

U ispitivanju PRoFESS, uočena je veća učestalost sepse s telmisartanom u usporedbi s placebo. Taj događaj može biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također pogledajte dio 5.1).

### Hipotenzija

Ova nuspojava zabilježena je kao česta u bolesnika s kontroliranim krvnim tlakom koji su liječeni telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta uz standardnu skrb.

### Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre

Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre/poremećaja rada jetre nakon stavljanja lijeka u promet, pojavila se u bolesnika u Japanu. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

### Bolest plućnog intersticija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je vremenska povezanost slučajeva intersticijske bolesti pluća s unosom telmisartana. Međutim, nije utvrđena uzročna povezanost.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja u ljudi.

Simptomi: Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom bile su hipotenzija i tahikardija; također su zabilježeni bradikardija, omaglica, porast kreatinina u serumu i akutno zatajenje bubrega.

Liječenje: Telmisartan se ne uklanja hemodijalizom. Bolesnika se mora pažljivo pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Zbrinjavanje ovisi o vremenu proteklom od unosa lijeka i težini simptoma. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili lavažu želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja. Elektroliti i kreatinin u serumu se moraju često pratiti. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba polegnuti na leđa i brzo dati nadomjestke soli i volumena.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II, čisti, ATK oznaka: C09CA07.

#### Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT<sub>1</sub> receptor. Vezanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom.

Razine aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi, niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza



II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

U ljudi, doza od 80 mg telmisartana gotovo u potpunosti inhibira porast krvnog tlaka izazvanog angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata, a još uvijek se može izmjeriti do 48 sati.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje očit unutar 3 sata. Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4 do 8 tjedana nakon početka liječenja i održava se tijekom dugotrajne terapije.

Antihipertenzivni učinak je stalno prisutan tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kako je prikazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno omjerima minimalnih do maksimalnih vrijednosti koje su konstantno bile iznad 80 % nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Postoji očit trend odnosa doze i vremena potrebnog za vraćanje osnovne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT). U ovom pogledu podaci koji se tiču dijastoličkog krvnog tlaka (DKT) nisu konzistentni.

U bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu pulsa. Doprinos diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na hipotenzivno djelovanje tek treba definirati. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s onom od tvari koje pripadaju drugim klasama antihipertenziva (prema kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom razdoblja od nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj (rebound) hipertenziji.

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža u bolesnika liječenih telmisartanom nego u onih koji su primali inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima u kliničkim ispitivanjima koja su izravno uspoređivala dva antihipertenzivna liječenja.

##### Kardiovaskularna prevencija

**ONTARGET** ispitivanje (eng. **ON**going Telmisartan Alone and in Combination with **Ramipril Global Endpoint Trial**) uspoređivalo je učinke telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode u 25 620 bolesnika u dobi od 55 godina ili starijim, s anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti ili dijabetes melitusom tipa 2 s dokazanim oštećenjima ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijeve klijetke, makro- ili mikroalbuminurija), koja je populacija s rizikom pojave kardiovaskularnih događaja.

Bolesnici su randomizirani u jednu od tri sljedeće skupine liječenja: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ili kombinacija telmisartana 80 mg i ramiprila 10 mg (n = 8502) uz prosječno trajanje praćenja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak ramiprilu u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda kojeg čine kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca. Učestalost primarnog ishoda bila je slična u skupinama na telmisartanu (16,7 %) i ramiprilu (16,5 %). Omjer rizika za telmisartan u odnosu na ramipril bio je 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 na granici od 1,13). Opća stopa mortaliteta iznosila je 11,6 % u bolesnika liječenih telmisartanom odnosno 11,8 % u bolesnika liječenih ramiprilom.

Pokazalo se da je telmisartan slično učinkovit kao i ramipril u prethodno određenom sekundarnom ishodu uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], u primarnom ishodu referentnog ispitivanja

HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) koje je ispitivalo učinak ramiprila u odnosu na placebo.

Bolesnici s netolerancijom na ACE-I randomizirani u TRANSCEND ispitivanju, s inače sličnim kriterijima uključenosti kao u ONTARGET ispitivanju, randomizirani su na telmisartan 80 mg (n=2954) ili placebo (n=2972), oboje davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti primarnog složenog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebo s omjerom rizika od 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Dokazana je korist liječenja telmisartanom u usporedbi s placebom u prethodno određenom sekundarnom složenom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije dokazana koristi u odnosu na kardiovaskularni mortalitet (omjer rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem rjeđe su zabilježeni u bolesnika liječenih telmisartanom nego u bolesnika liječenih ramiprilom, dok je hipotenzija češće zabilježena s telmisartanom.

Kombiniranje telmisartana s ramiprilom nije imalo dodatnu korist u odnosu na sam ramipril ili telmisartan. CV (kardiovaskularni) mortalitet i opći mortalitet u ovoj su kombinaciji bili brožčano veći. Nadalje, u skupini koja je primala kombinaciju postojala je znatno veća učestalost pojave hiperkalijemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope. Stoga se primjena kombinacije telmisartana i ramiprila ne preporučuje u ovoj populaciji.

U ispitivanju „Preventivni režim za učinkovito izbjegavanje drugog moždanog udara“ (eng. “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) (PROFESS) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse za telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70 % u odnosu na 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija smrtnih slučajeva od sepse bila je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Uočena povećana stopa pojave sepse povezane s primjenom telmisartana može biti slučajna ili povezana s trenutno nepoznatim mehanizmom.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost telmisartana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene.

Učinci primjene dvije doze telmisartana na snižavanje krvnog tlaka procijenjeni su u 76 uglavnom pretilih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 6 do < 18 godina (tjelesna težina  $\geq 20$  kg i  $\leq 120$  kg, u prosjeku 74,6 kg), nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg (n = 29 liječenih) ili 2 mg/kg (n = 31 liječena) tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Prisutnost sekundarne hipertenzije nije istražena uključivanjem. U nekih od ispitivanih bolesnika korištene doze bile su veće od onih preporučenih u liječenju hipertenzije u odrasloj populaciji, dosežući dnevnu dozu usporedivu sa 160 mg, koja je ispitana u odraslih. Nakon prilagođavanja učinaka za dobnu skupinu, prosječne SBP promjene od početne vrijednosti (primarni cilj) iznosile su -14,5 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 1 mg/kg, a -6,0 (2,4) u skupini koja je primala placebo. Prilagođene DBP promjene od početne vrijednosti iznosile su -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg odnosno -3,5 (2,1) mm Hg. Promjena je bila ovisna o dozi. Podaci o sigurnosti iz ovog ispitivanja u bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina općenito su bili slični onima uočenim u odraslih. Nije procijenjena sigurnost dugotrajnog liječenja djece i adolescenata.

Porast eozinofila zabilježen u ovoj populaciji bolesnika nije zabilježen u odraslih. Nije poznat njegov klinički značaj i relevantnost.

Na temelju ovih kliničkih podataka ne mogu se donositi zaključci o djelotvornosti i sigurnosti primjene telmisartana u pedijatrijskoj populaciji s hipertenzijom.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Apsorpcija telmisartana je brza, iako apsorbirana količina varira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost telmisartana je oko 50 %. Kada se telmisartan uzima s hranom, smanjenje površine ispod krivulje koncentracije telmisartana u plazmi-vrijeme ( $AUC_{0-\infty}$ ) varira od oko 6 % (doza 40 mg) do oko 19 % (doza 160 mg). Do 3 sata nakon primjene, koncentracije u plazmi su slične bez obzira uzima li se telmisartan natašte ili s hranom.

### Linearnost/nelinearnost

Ne očekuje se da malo smanjenje AUC izaziva smanjenje terapijske djelotvornosti. Ne postoji linearan odnos između razina doza i razina u plazmi.  $C_{max}$  i, u manjoj mjeri AUC povećavaju se disproporcionalno pri dozama iznad 40 mg.

### Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5 %), uglavnom albumin i alfa-1 kiselinski glikoprotein. Prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže ( $V_{dss}$ ) je oko 500 l.

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom na glukuronid osnovnog spoja. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

### Eliminacija

Za telmisartan je karakteristična bieksponecijalna farmakokinetika raspada, s terminalnim poluvremenom eliminacije od >20 sati. Maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) i, u manjoj mjeri, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi-vrijeme (AUC), povećava se disproporcionalno s dozom. Ne postoji dokaz o klinički značajnoj akumulaciji telmisartana ako se uzima u preporučenoj dozi. Koncentracije u plazmi bile su više u žena nego u muškaraca, bez značajnog utjecaja na djelotvornost.

Nakon peroralne (i intravenske) primjene, telmisartan se gotovo isključivo izlučuje fecesom, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Kumulativna urinarna ekskrecija je <1 % doze. Ukupni klirens plazme ( $Cl_{tot}$ ) je visok (oko 1000 ml/min) u usporedbi s protokom krvi u jetri (oko 1500 ml/min).

## *Posebne populacije*

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dvije doze telmisartana procijenjena je kao sekundarni cilj u bolesnika s hipertenzijom (n = 57) u dobi od 6 do < 18 godina nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg ili 2 mg/kg tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Farmakokinetički ciljevi obuhvaćali su određivanje stanja dinamičke ravnoteže telmisartana u djece i adolescenata te istraživanje razlika vezanih uz dob. Iako je ispitivanje bilo premalo za smislenu procjenu farmakokinetike u djece mlađe od 12 godina, rezultati su općenito bili u skladu s nalazima u odraslih i potvrdili nelinearnost telmisartana, osobito za  $C_{max}$ .

### Spol

Uočene su razlike u koncentracijama u plazmi, sa  $C_{max}$  i AUC oko 3 odnosno 2 puta više u žena u usporedbi s muškarcima.

### Stariji

Farmakokinetika telmisartana se ne razlikuje između starijih i onih mlađih od 65 godina.

### Oštećenje bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim i teškim oštećenjem bubrega, uočeno je udvostručavanje koncentracija u plazmi. Međutim, niže koncentracije u plazmi uočene su u bolesnika s insuficijencijom bubrega koji su podvrgnuti dijalizi. Telmisartan se u visokoj mjeri veže za proteine plazme u bolesnika s insuficijencijom bubrega te se ne može ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjeno u bolesnika s oštećenjem bubrega.

### Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su porast apsolutne bioraspoloživosti do gotovo 100 %. Poluvrijeme eliminacije nije promijenjeno u bolesnika s oštećenjem jetre.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti, doze čija ekspozicija je usporediva s onom u kliničkom terapijskom rasponu izazvale su smanjenje parametara crvenih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u hemodinamici bubrega (povišene vrijednosti dušika iz ureje i kreatinina u krvi), kao i povišeni kalij u serumu normotenzivnih životinja. U pasa su uočene renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ozljeda na sluznici želuca (erozija, ulkusi ili upala) također je primijećena u štakora i pasa. Ove farmakološki posredovane nuspojave, poznate iz nekliničkih ispitivanja s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima i antagonistima receptora angiotenzina II, bile su spriječene oralnim nadomjeskom soli.

U obje vrste uočeni su povećano djelovanje renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Ove promjene koje su također učinak klase inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i ostalih antagonista receptora angiotenzina II, nemaju klinički značaj.

Nije dokazan jasan teratogeni učinak, međutim, pri toksičnim razinama doze telmisartana, uočen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su mala tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantnog klastogenog djelovanja u in vitro ispitivanjima niti dokaza kancerogenosti u štakora i miševa.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Povidon (K30)

Meglumin  
Natrijev hidroksid  
Laktoza hidrat  
Sorbitol (E420)  
Magnezijev stearat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.  
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

OPA/Al/PVC Al blister. Svaki blister sadrži 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tableta u kutiji.  
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

14 tableta: EU/1/10/632/015  
28 tableta: EU/1/10/632/016  
30 tableta: EU/1/10/632/017  
56 tableta: EU/1/10/632/018  
84 tableta: EU/1/10/632/019  
90 tableta: EU/1/10/632/020  
98 tableta: EU/1/10/632/021  
100 tableta: EU/1/10/632/024

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja, 2010.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. ožujka 2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26.01.2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.