

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Osan Plus 80 mg / 12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Osan Plus 80 mg / 12,5 mg tablete sadrže 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka Osan Plus 80 mg / 12,5 mg tableta sadrži 175,10 mg laktoza hidrata te 56,74 mg sorbitola. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Osan Plus 80 mg / 12,5 mg tablete su crvene i bijele do bjelkaste dvodijelne tablete oblika kapsule s urezom na crveno obojenoj strani tablete, dimenzija 16,5 x 8,0 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

Osan Plus je fiksna kombinacija (80 mg telmisartana/12,5 mg hidroklorotiazida) i indicirana je u bolesnika u kojih se kontrola krvnog tlaka ne postiže samim telmisartanom.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Osan Plus trebaju uzimati bolesnici u kojih se kontrola krvnog tlaka ne postiže primjenom monoterapije telmisartanom. Prije prelaska na fiksnu kombinaciju preporučuje se individualna titracija doze svake pojedine komponente. Kada je klinički opravdano, može se razmotriti izravni prelazak s monoterapije na kombinaciju i to:

- Osan Plus 80 mg / 12,5 mg može se dati bolesnicima u kojih krvni tlak nije odgovarajuće reguliran s Osan 80 mg tabletama.

Oštećenje funkcije bubrega

Iako je iskustvo u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Preporučuje se povremena kontrola funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.). Zbog hidroklorotiazidne komponente, kombinacija doza kontraindicirana je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, Osan Plus se mora primjenjivati s oprezom. Ne smije se prekoračiti doza od 40 mg telmisartana jedanput na dan. Stoga, Osan Plus 80 mg / 12,5 mg tablete se ne smiju primijeniti u tom slučaju.

Osan Plus 80 mg / 12,5 mg tablete su kontraindicirane u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Tiazide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu za starije bolesnike.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Osan Plus u bolesnika mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Ne preporučuje se primjena lijeka Osan Plus u djece i adolescenata.

Način primjene

Osan Plus tablete namijenjene su peroralnoj primjeni jednom dnevno, te se moraju progutati cijele s tekućinom. Osan Plus može se uzimati s ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar lijeka ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Preosjetljivost na ostale derivate sulfonamida (budući da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Kolestaza i opstruktivni poremećaji žučnog trakta.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min).
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija.

Istodobna primjena lijeka Osan Plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Tijekom trudnoće ne treba započeti liječenje blokatorima receptora angiotenzina II.

Bolesnicama koje planiraju trudnoću, a liječe se blokatorima receptora angiotenzina II, terapija treba biti zamijenjena drugom antihipertenzivnom terapijom s dokazanom sigurnošću primjene u trudnoći, osim ako se nastavak terapije blokatorima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim. Ako dođe do trudnoće, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti, te ukoliko je potrebno treba uvesti drugu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Oštećenje funkcije jetre

Osan Plus se ne smije davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnom opstruktivnom bolešću ili ozbiljnom jetrenom insuficijencijom (vidjeti dio 4.3.) budući da se telmisartan uglavnom izlučuje putem žuči. U tih bolesnika može se očekivati smanjeni jetreni klirens telmisartana.

Osim toga, Osan Plus treba s oprezom koristiti u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom jetrenom bolešću, budući da male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu pospješiti nastanak jetrene kome. Nema kliničkog iskustva s primjenom Osan Plus tableta u bolesnika s oštećenjem jetre.

Renovaskularna hipertenzija

U bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog funkcionalnog bubrega koji se liječe lijekovima koji djeluju na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav povećan je rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije.

Oštećenje bubrega i transplantirani bubreg

Osan Plus se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3.). Nema iskustva u primjeni Osan Plus tableta u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg. Iskustvo s Osan Plus tabletama je ograničeno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje povremena kontrola kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Azotemija povezana s tiazidskim diureticima može se pojaviti u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom.

Bolesnici s deplecijom volumena i/ili natrija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može nastupiti u bolesnika u kojih je smanjen volumen plazme i/ili natrija uslijed intenzivne terapije diureticima, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva se stanja, pogotovo deplecija volumena i/ili natrija, moraju sanirati prije primjene Osan Plus tableta.

Uz primjenu HCTZ-a uočeni su izolirani slučajevi hiponatremije praćene neurološkim simptomima (mučnina, progresivna dezorijentacija, apatija).

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 (vidjeti 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.

Druga stanja koja stimuliraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

U bolesnika u kojih tonus krvnih žila i funkcija bubrega pretežno ovise o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili primarnim oboljenjem bubrega, uključujući stenozu bubrežnih arterija), liječenje lijekovima koji djeluju na taj sustav povezano je s pojavom akutne hipotenzije, hiperazotemije, oligurije ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8.)

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzivne lijekove koji djeluju inhibitorno na renin-angiotenzinski sustav. Stoga se u tih bolesnika ne preporučuje primjena Osan Plus tableta.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih blokatorima receptora angiotenzina II (vidjeti dio 4.8.). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene blokatora receptora angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu lijeka telmisartan/hidroklorotiazid i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Stenoza aorte i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i prilikom primjene drugih vazodilatatora, potreban je poseban oprez prilikom primjene lijeka u bolesnika sa stenozom aorte ili mitralnog zaliska ili u onih s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidima može poremetiti toleranciju glukoze.

Bolesnicima s dijabetesom možda će trebati prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemika.

Latentni dijabetes melitus tijekom liječenja tiazidima može postati manifestan.

Porast razine kolesterola i triglicerida može biti povezan s terapijom tiazidskim diureticima; uz dozu od 12,5 mg sadržanu u Osan Plus tabletama, zabilježeni su minimalni ili nikakvi učinci. Može doći do pojave hiperuricemije ili se može pospješiti nastanak gihta u nekih bolesnika koji se liječe tiazidima.

Neravnoteža elektrolita

Kao i u svakog bolesnika koji se liječi diureticima, potrebno je povremeno u odgovarajućim razmacima odrediti serumske elektrolite.

Tiazidi, uključujući i hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj ravnoteže tekućina ili elektrolita (uključujući hipokalijemiju, hiponatrijemiju i hipokloremijsku alkalozu). Znakovi koji upućuju na poremećaj u ravnoteži tekućine i elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, pospanost, nemir, bol u mišićima ili grčevi, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija te gastrointestinalne smetnje poput mučnine i povraćanja (vidjeti dio 4.8.).

- **Hipokalijemija**

Iako prilikom primjene tiazidskih diuretika može doći do razvoja hipokalijemije, popratna terapija telmisartanom može smanjiti hipokalijemiju uzrokovanu diureticima. Rizik hipokalijemije je veći u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji nemaju adekvatan oralni unos elektrolita i u bolesnika koji se istovremeno liječe kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5.).

- **Hiperkalijemija**

Uslijed antagonizma receptora angiotenzina II (AT1) telmisartanskom komponentom Osan Plus tableta, može doći do razvoja hiperkalijemije. Iako pri upotrebi Osan Plus tableta nije zabilježena klinički značajna hiperkalijemija, čimbenici rizika za razvoj hiperkalijemije uključuju zatajenje bubrega i/ili zatajenje srca te dijabetes melitus. Istodobnu primjenu diuretika koji štede kalij, nadomjestaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadrže kalij uz Osan Plus treba provoditi s oprezom (vidjeti dio 4.5.).

- **Hipokloremijska alkaloz**

Deficit klorida je obično blag i ne zahtijeva liječenje.

- **Hiperkalcijemija**

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom i uzrokovati intermitentni i blagi porast razine kalcija u serumu u odsutnosti poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcijemija može ukazivati na skriveni hiperparatireoidizam. Prije ispitivanja paratireoidne funkcije potrebno je prekinuti primjenu tiazida.

- **Hipomagnezijemija**

Zamijećeno je da tiazidi mogu povećati izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dio 4.5.).

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak (vidjeti dio 4.8). Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji

su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Etničke razlike

Kao i drugi blokatori receptora angiotenzina II, čini se da telmisartan slabije terapijski djeluje u crne rase nego u ostalih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih vrijednosti renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca

Kao i u drugih antihipertenzivnih lijekova, pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može izazvati infarkt miokarda ili moždani udar.

Općenito

Reakcija preosjetljivosti na hidroklorotiazide može se javiti i u bolesnika kod kojih postoje podaci o prijašnjoj preosjetljivosti ili bronhalnoj astmi i u bolesnika bez takvih podataka u anamnezi, ali je takva reakcija vjerojatnija u bolesnika kod kojih su te bolesti već postojale. Pri liječenju tiazidskim diureticima zabilježeno je pogoršanje ili aktiviranje sistemskog lupusa eritematozusa. Pri primjeni tiazidskih diuretika prijavljeni su slučajevi fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.8.). Ako se pri uzimanju lijeka javi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekinuti uzimanje lijeka. Ako je nužno ponovno primijeniti diuretik, preporučuje se izložena područja tijela zaštititi od svjetla ili UVA zraka iz umjetnih izvora.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid je sulfonamid, koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom miopijom i akutnim glaukomom zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutan nastup smanjene oštine vida ili boli u očima, a karakteristično je da se pojavljuju unutar nekoliko sati do tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene hidroklorotiazida što je prije moguće. Može doći do potrebe razmatranja promptnih medicinskih ili kirurških liječenja, ako se intraokularni tlak ne kontrolira. Rizični faktori za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Osan Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sorbitol

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

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja o interakcijama provedena su samo u odraslih osoba.

Litij: Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnost prijavljeni su tijekom istovremene primjene litija s ACE inhibitorima. Rijetko su prijavljeni takvi slučajevi i s blokatorima receptora angiotenzina II (uključujući Osan Plus). Istovremena primjena litija i Osan Plus tableta se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Ako se dokaže da je ova kombinacija neophodna, preporučuje se pratiti serumsku razinu litija tijekom istovremene primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalijemijom (npr. ostali diuretici koji ne štede kalij, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati): ako se ovi lijekovi propisuju zajedno s kombinacijom telmisartan-hidroklorotiazid, preporučuje se praćenje razine kalija u plazmi. Ovi lijekovi mogu potencirati učinak hidroklorotiazida na serumski kalij (vidjeti dio 4.4.).

Jodirana kontrastna sredstva

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećan rizik od akutnog zatajenja funkcije bubrega, naročito tijekom primjene visokih doza jodiranih kontrastnih sredstava. Prije primjene jodiranog sredstva nužna je rehidracija.

Lijekovi koji mogu povećati razinu kalija ili izazvati hiperkalijemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesci soli koji sadrže kalij, ciklosporin ili ostali lijekovi poput heparinnatrija): ako se ovi lijekovi propisuju zajedno s kombinacijom telmisartan-hidroklorotiazid, preporučuje se praćenje razine kalija u plazmi. Na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji slabe renin-angiotenzinski sustav, istovremena primjena navedenih lijekova može dovesti do porasta kalija u serumu i stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu: povremeno praćenje serumskog kalija i EKG-a preporučuje se kod primjene Osan Plus tableta s lijekovima na koje utječu poremećaji razine kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji izazivaju *torsades de pointes* (uključujući neke antiaritmike) jer je hipokalijemija predisponirajući faktor za *torsades de pointes*:

- antiaritmici klase Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid),
- antiaritmici klase III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- neki antipsihotici: (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, ciamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulpirid, tiaprid, pimoqid, haloperidol, droperidol),
- ostali: (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin IV, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin IV).

Glikozidi digitalisa: hipokalijemija ili hipomagnezijemija inducirana tiazidima pogoduju nastanku aritmija induciranih digitalisom (vidjeti dio 4.4.).

Digoksin: Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijanavršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) i najniže koncentracije (20%). Prilikom početka, prilagodbe i prekida liječenja telmisartanom potrebno je pratiti vrijednosti digoksina radi održavanja vrijednosti unutar terapijskog raspona.

Ostali antihipertenzivni lijekovi: telmisartan može povećati hipotenzivni učinak ostalih antihipertenzivnih lijekova.

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 (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetici (peroralni pripravci ili inzulin): može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4.).

Metformin: treba primjenjivati s oprezom jer postoji rizik od laktičke acidoze izazvane mogućim zatajenjem bubrega povezanog s hidroklorotiazidom.

Kolestiramin i smole kolestipola: apsorpcija hidroklorotiazida je poremećena u prisustvu anionskih smola.

Nesteroidni protuupalni lijekovi: nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama za protuupalno djelovanje, COX-2 inhibitori i neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II. U nekih bolesnika s ugroženom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s ugroženom funkcijom bubrega) istovremena primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg slabljenja funkcije bubrega, te čak do akutnog bubrežnog zatajenja, koje je obično reverzibilno. Stoga, ovu kombinaciju valja primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati, te im pažljivo nadzirati funkciju bubrega po uvođenju kombinirane terapije, a povremeno i kasnije.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja, do 2,5 puta, u AUC_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj spomenutog opažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin): učinak presornih amina može oslabiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin): učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnih mišića može biti potenciran hidroklorotiazidom.

Lijekovi za liječenje gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol): može biti potrebna prilagodba doze urikozuričkih lijekova budući da hidroklorotiazid može povećati razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze sulfinpirazona ili probenecida. Istovremena primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Soli kalcija: tiazidski diuretici mogu povećati serumske razine kalcija zbog smanjenog izlučivanja. Ako se moraju propisati nadomjesci kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti razina kalcija u krvi i prilagoditi doza.

Beta-blokatori i diazoksid: hiperglikemični učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergičke tvari (npr. atropin, biperidin): mogu povećati bioraspoloživost tiazidskih diuretika smanjenjem gastrointestinalne pokretljivosti i pražnjenja želuca.

Amantadin: tiazidi mogu povećati rizik nuspojava povezanih s amantadinom.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat): tiazidi mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova putem bubrega i potencirati mijelosupresivni učinak.

S obzirom na njihova farmakološka svojstva, sljedeći lijekovi mogu povećati hipotenzivni učinak antihipertenziva: baklofen, amifostin.

Dodatno, ortostatska hipotenzija može biti pojačana alkoholom, barbituratima, narkoticima i antidepresivima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Nema primjerenih podataka o davanju Osan Plus tableta trudnicama. Ispitivanja u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Epidemiološka ispitivanja o teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu dovela do konačnih zaključaka, ipak, mali rizik se ne može isključiti. Iako nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku kod upotrebe blokatora receptora angiotenzina II, sličan rizik mogao bi postojati za cijelu terapijsku podskupinu lijekova. Ukoliko se provodi liječenje blokatorima receptora angiotenzina II, bolesnicama koje planiraju trudnoću terapija treba biti zamijenjena drugom antihipertenzivnom terapijom s dokazanom sigurnošću primjene u trudnoći, osim ako se nastavak terapije blokatorima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim. Kada se ustanovi trudnoća, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti, te ukoliko je potrebno treba uvesti drugu terapiju.

Poznato je da izlaganje terapiji blokatorima receptora angiotenzina II za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja trudnoće dovodi do fetotoksičnosti kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije kostiju lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ukoliko bi došlo do izlaganja blokatorima receptora angiotenzina II, preporučuje se provjera bubrežne funkcije i kostiju lubanje ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna. Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. Na osnovi farmakološkog mehanizma djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja može kompromitirati feto-placentalnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput ikterusa, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije. Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u gestacijskom edemu, gestacijskoj hipertenziji, ili preeklampsiji zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne smije primjenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Dojenje

Budući da nema podataka o primjeni Osan Plus tableta tijekom dojenja, Osan Plus se ne preporučuje i daje se prednost drugim lijekovima, čija je sigurnost primjene tijekom dojenja bolje ispitana, napose pri dojenju novorođenčeta i prerano rođenog djeteta.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Primjena Osan Plusa tijekom dojenja se ne preporučuje. Ako se Osan Plus primjenjuje tijekom dojenja, mora se primijeniti najniža moguća doza.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja kombinacije fiksnih doza ili pojedinačnih komponenti na plodnost u ljudi.

U pretkliničkim ispitivanjima nisu primijećeni učinci telmisartana i hidroklorotiazida na mušku i žensku plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Osan Plus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja Osan Plusa mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica. Ako u bolesnika nastaju takvi štetni događaji, onda moraju izbjegavati potencijalno opasne radnje poput upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća prijavljena nuspojava je omaglica. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$).

Fiksna kombinacija doze

Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih s Osan Plus tabletama može se usporediti s onima prijavljenim sa samim telmisartanom u randomiziranim kliničkim ispitivanjima uključujući 1471 bolesnika u grupu telmisartana i hidrokloridiazida (835) ili samog telmisartana (636). Nije utvrđen utjecaj doze na nuspojave i nije prikazana povezanost sa spolom, dobi ili rasom bolesnika.

Tablični popis nuspojava

Niže su prikazane nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima koje su se pojavljivale češće ($p \leq 0.05$) s kombinacijom telmisartana i hidroklorotiazida nego s placebom prema organskim sustavima. Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju pri zasebnoj primjeni svake komponente lijeka, a koje se nisu pojavile u kliničkim ispitivanjima, mogu se pojaviti tijekom liječenja Osan Plus tabletama.

Nuspojave koje su prethodno prijavljene kada su se pojedinačne komponente primjenjivale same, mogu biti potencijalne nuspojave i lijeka Osan Plus, čak i ako nisu uočene tijekom kliničkih ispitivanja ovog lijeka.

Nuspojave su grupirane prema učestalosti koristeći sljedeće kriterije: vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10000$); nepoznato (na temelju dostupnih podataka učestalost se ne može odrediti).

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

Tablica 1: Tablični popis nuspojava (MedDRA) iz placebom kontroliranih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Osan Plus	Telmisartan ^a	Hidroklorotiazid
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrtni ishod		rijetko ²	
	bronhitis	rijetko		
	faringitis	rijetko		
	sinusitis	rijetko		
	infekcije gornjeg dišnog sustava		manje često	
	infekcije mokraćnog sustava		manje često	
	cistitis		manje često	
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i			nepoznato ²

novotvorine (uključujući ciste i polipe)	karcinom skvamoznih stanica)			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija		manje često	
	eozinofilija		rijetko	
	trombocitopenija		rijetko	rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko
	aplastična anemija			nepoznato
	hemolitička anemija			vrlo rijetko
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko
	leukopenija			vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	anafilački reakcija		rijetko	
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	manje često		vrlo često
	hiperuricemija	rijetko		često
	hiponatremija	rijetko	rijetko	često
	hiperkalemija		manje često	
	hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)		rijetko	
	hipomagnezija			često
	hiperkalcemija			rijetko
	hipokloremična alkaloza			vrlo rijetko
	smanjeni apetit			često
	hiperlipidemija			vrlo često
	hiperglikemija			rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko	
	depresija	rijetko	manje često	rijetko
	nesanica	rijetko	manje često	
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko
	sinkopa	manje često	manje često	
	parestezija	manje često		rijetko
	somnolencija		rijetko	
	glavobolja			rijetko
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko
	zamućen vid	rijetko		
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato
	efuzija žilnice			nepoznato

Poremećaji uha i labirinta	vertoglavica	manje često	manje često	
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko	
	aritmije	manje često		rijetko
	bradikardija		manje često	
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često	
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često	
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko
	kašalj		manje često	
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko ^{1,2}	
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	manje često	manje često	često
	suha usta	manje često	rijetko	
	flatulencija	manje često	manje često	
	bol u abdomenu	rijetko	manje često	
	konstipacija	rijetko		rijetko
	dispepsija	rijetko	manje često	
	povraćanje	rijetko	manje često	često
	gastritis	rijetko		
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko
	mučnina			često
	pankreatitis			vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre	rijetko ²	rijetko ²	
	žutica			rijetko
	kolestaza			rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem (uključujući smrtni ishod)	rijetko	rijetko	
	eritem	rijetko	rijetko	
	pruritus	rijetko	manje često	
	osip	rijetko	manje često	često
	hiperhidroza	rijetko	manje često	
	urtikarija	rijetko	rijetko	često
	ekcem		rijetko	
	izbijanje kožnih		rijetko	

	promjena uzrokovano lijekom			
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko	
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko
	multiformni eritem			nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često	
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato
	mialgija	manje često	manje često	
	artralgija	rijetko	rijetko	
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko	
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko	
	sistemske eritemske lupus	rijetko ¹		vrlo rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često
	glikozurija			rijetko
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često		često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često	
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko	
	bol	rijetko		
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato
	pireksija			nepoznato
Pretrage	povišena mokraćna kiselina u krvi	manje često	rijetko	
	povišen kreatinin u krvi	rijetko	manje često	
	povišena kreatin fosfokinaza u krvi	rijetko	rijetko	
	povišeni jetreni enzimi	rijetko	rijetko	
	snižen hemoglobin		rijetko	

¹ Na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

² Za dodatne informacije pogledajte odlomke u nastavku.

^a Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću kod bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava prijavljenih uz telmisartan (41,4 %) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9 %) u placebom kontroliranim

ispitivanjima. Gore navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih telmisartanom zbog hipertenzije ili u bolesnika u dobi od 50 ili više godina s visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Opis izabranih nuspojava

Abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre

Većina slučajeva abnormalne jetrene funkcije / poremećaja jetre iz iskustva u razdoblju nakon stavljanja telmisartana u promet pojavila se među japanskom populacijom. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

Sepsa

U ispitivanju PROfESS, primijećena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom. Događaj može biti slučajno otkriće ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također vidjeti dio 5.1).

Intersticijska bolest pluća

Slučajevi intersticijske bolesti pluća prijavljeni su iz iskustva tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, a u temporalnoj su vezi s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Nakon primjene blokatora receptora angiotenzina II prijavljeni su slučajevi intestinalnog angioedema (vidjeti dio 4.4).

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Podaci o predoziranju telmisartanom u ljudi su ograničeni. Nije utvrđeno u kojem se stupnju hidroklorotiazid može ukloniti hemodijalizom.

Simptomi: Najizraženiji znakovi predoziranja telmisartanom bili su hipotenzija i tahikardija; prijavljeni su i bradikardija, omaglica, povraćanje, povišene vrijednosti serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje hidroklorotiazidom povezano je s deplecijom elektrolita (hipokalijemija, hipokloremija) i hipovolemijom, kao posljedicama pretjerane diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Zbog hipokalijemije mogući su mišićni spazmi i/ili naglašena aritmija povezani s istovremenim uzimanjem glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Liječenje: Telmisartan se ne uklanja hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom. Bolesnika treba pažljivo pratiti i provoditi simptomatsku i suportivnu terapiju. Liječenje ovisi o vremenu proteklom od uzimanja lijeka i o težini simptoma. Predložene mjere uključuju izazivanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. U liječenju predoziranja se koristiti i aktivni ugljen. Treba često provjeravati razine elektrolita i kreatinina u serumu. Ako nastupi hipotenzija, bolesnika treba postaviti u ležeći položaj te brzo nadoknađivati sol i volumen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Blokatori angiotenzina II (ARB) s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

Osan Plus je kombinacija blokatora receptora angiotenzina II, telmisartana, i tiazidskog diuretika, hidroklorotiazida. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivni antihipertenzivni učinak, snižavajući krvni tlak do višeg stupnja nego svaka komponenta pojedinačno. Osan Plus jednom na dan pruža učinkovito i postupno snižavanje tlaka u preporučenom rasponu doziranja.

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator podtip 1 receptora angiotenzina II (AT1). Telmisartan izmješta angiotenzin II s vrlo velikim afinitetom s njegova mjesta vezivanja na AT1 podtipu receptora, koji je odgovoran za poznata djelovanja angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvu djelomičnu agonističku aktivnost na AT1 receptoru. Telmisartan selektivno veže AT1 receptor. Vezivanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT2 i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, niti

učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije putem angiotenzina II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Vrijednosti aldosterona u plazmi se smanjuju putem telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira enzim koji pretvara angiotenzin (kininaza II), enzim koji također degradira bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana primijenjena u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti još uvijek do 48 sati.

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita, izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati

Farmakodinamički učinci

Liječenje esencijalne hipertenzije

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivna aktivnost postupno postaje vidljiva unutar 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog tlaka se općenito postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja, te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kao što je pokazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno mjerenjima napravljenima pri maksimalnom učinku i neposredno prije sljedeće doze (omjer između najnižih i vršnih vrijednosti neprekidno iznad 80 % nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

Kod bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak bez utjecaja na puls. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s djelotvornošću drugih lijekova koji spadaju u druge skupine antihipertenzivnih lijekova (pokazano u kliničkim studijama koje uspoređuju telmisartan s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

Nakon naglog prekida liječenja telmisartanom, krvni tlak se postupno vraća na vrijednosti prije liječenja tijekom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o rebound hipertenziji. Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje – (Tekuće globalno ispitivanje ishoda monoterapije telmisartana i kombinacije telmisartana s ramiprilom – engl. ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) je usporedilo učinke telmisartana, ramiprila te kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode na 25 620 bolesnika u dobi od 55 i više godina s anamnezom bolesti koronarnih arterija, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti, ili dijabetes melitusa tipa 2 popraćenog dokazom o oštećenju perifernih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijevog ventrikula, makro- ili mikroalbuminurija), a koji su predstavljali populaciju pod rizikom za kardiovaskularne događaje.

Bolesnici su randomizirani u jednu od sljedećih triju ispitivanih skupina: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), te su bili praćeni u prosječnom trajanju promatranja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak kao i ramipril u smanjenju primarnog kompozitnog ishoda od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkata miokarda, nefatalnog moždanog udara, ili hospitalizacije zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupini na telmisartanu (16,7 %) i ramiprilu (16,5 %). Omjer rizika za telmisartan naspram ramiprila bio je 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (za neinferiornost) = 0,0019 na margini od 1,13). Stopa smrtnosti od svih uzroka bila je 11,6 % među bolesnicima liječenih telmisartanom i 11,8 % među bolesnicima liječenih ramiprilom.

Otkriveno je da telmisartan ima sličnu učinkovitost kao i ramipril u unaprijed određenom sekundarnom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (za neinferiornost) = 0,0004], što je bio primarni ishod u referentnoj studiji HOPE (studija procjene prevencije ishoda povezanih sa srcem – engl. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog 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)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem su bili rjeđe prijavljivani kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipotenzija bila češće prijavljivana uz telmisartan.

Kombinacija telmisartana s ramiprilom nije imala dodatne pozitivne učinke u odnosu na monoterapiju ramiprila ili monoterapiju telmisartana, a KV smrtnost i smrtnost svih uzroka bile su brojčano veće uz kombinaciju. Nadalje, došlo je do značajno veće incidencije hiperkalemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope u skupini liječenoj kombinacijom. Stoga se ovoj populaciji ne preporučuje primjena kombinacije telmisartana i ramiprila.

U ispitivanju „Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS), provedenom na bolesnicima od 50 i više godina starosti, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse uz telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70 % u odnosu na 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija slučajeva fatalne sepse je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike na placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Primijećena povećana stopa pojavnosti sepse povezana s primjenom telmisartana može biti zbog ili slučajnog otkrića ili nekog mehanizma koji za sada nije poznat.

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. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom “Kardiovaskularna prevencija”.

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.

Epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom reducira rizik od kardiovaskularne smrtnosti i morbiditeta.

Učinci kombinacije fiksne doze telmisartana/HCTZ-a na smrtnost i kardiovaskularni morbiditet su trenutno nepoznati.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka MicardisPlus u svim podskupinama pedijatrijske populacije u hipertenziji (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s

prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ne smatra se da istodobna primjena hidroklorotiazida i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

Apsorpcija

Telmisartan: Nakon oralne primjene najviša koncentracija telmisartana dostiže se nakon 0,5 – 1,5 sati nakon doziranja. Apsolutna biorasploživost telmisartana od 40 mg do 160 mg bila je 42%, odnosno 58%. Hrana lagano smanjuje bioraspoloživost telmisartana, a smanjenje površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) varira od oko 6% (doza od 40 mg) do oko 19 % (doza od 160 mg). Tri sata nakon doziranja koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet uz obrok ili natašte.

Ne očekuje se da bi tako malo smanjenje apsolutne bioraspoloživosti izazvalo slabiji terapijski učinak. Farmakokinetika oralno primijenjenog telmisartana je nelinearna u rasponu doza od 20-160 mg, s većim porastom plazmatskih koncentracija (C_{max} i AUC) od proporcionalnog uz porast doza. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi prilikom ponovljene primjene.

Hidroklorotiazid: Nakon oralne primjene Osan Plus tableta vršna koncentracija hidroklorotiazida postiže se nakon otprilike 1 – 3 sata nakon doziranja. Na temelju kumulativne bubrežne ekskrecije hidroklorotiazida, apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 60%.

Distribucija

Telmisartan se veže na bjelancevine u plazmi (>99,5%), uglavnom na albumin i alfa-1 kiseli glikoprotein. Pravidni volumen raspodjele telmisartana iznosi oko 500 l, što ukazuje na dodatno vezanje u tkivu.

Hidroklorotiazid se veže na proteine plazme 64%, a prividni volumen raspodjele je $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze ^{14}C -označenog telmisartana glukuronid predstavlja oko 11 % mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

Eliminacija

Telmisartan: Nakon i intravenske ili peroralne primjene ^{14}C označenog telmisartana, većina primijenjene doze (>97 %) eliminira se fecesom putem bilijarne ekskrecije. Samo su minorne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je >1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je >20 sati.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% oralne doze se eliminira unutar 48 sati. Renalni klirens je oko 250-300 ml/min. Poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida je 10-15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C_{max} i AUC) pri rastućim dozama. Telmisartan se ne akumulira značajno u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se u starijih i mlađih bolesnika.

Spol

Plazmatske koncentracije telmisartana su općenito 2-3 puta veće u žena nego u muškaraca. Ipak, u kliničkim ispitivanjima nije zabilježen značajno bolji klinički odgovor krvnog tlaka kao niti povećana incidencija ortostatske hipotenzije u žena. Nije potrebna prilagodba doze. Uočena je tendencija prema višim plazmatskim koncentracijama hidroklorotiazida u žena nego u muškaraca, što se ne smatra klinički značajnim.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom podvrgnutih dijalizi uočene su niže plazmatske koncentracije. Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme u bubrežno insuficijentnih ispitanika i ne može se ukloniti dijalizom. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izlučivanje hidroklorotiazida je smanjeno. U tipičnom ispitivanju provedenom u bolesnika sa srednjim klirensom kreatinina od 90 ml/min, poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida bilo je produženo. U bolesnika koji su funkcijski bez bubrega, poluvrijeme eliminacije iznosi oko 34 sata.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s oštećenjem jetre pokazala su povećanje apsolutne bioraspoloživosti za gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije ne mijenja se u bolesnika s oštećenjem jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U pretkliničkim ispitivanjima sigurnosti istodobne primjene telmisartana i HCTZ-a provedenima u normotenzivnih štakora i pasa, doze koje su dovele do izloženosti usporedive s onom u kliničkom terapijskom rasponu nisu proizvele dodatne promjene koje već nisu bile primijećene pri primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi, dobro poznati iz pretkliničkih ispitivanja s ACE inhibitorima i blokatorima receptora angiotenzina II su: smanjenje vrijednosti pokazatelja crvene krvne slike (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz uree u krvi (BUN – engl. blood urea nitrogen) i kreatinin), pojačana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i lezija želučane sluznice. Lezije u želucu mogu se spriječiti/ublažiti peroralnim nadomjestkom soli i grupnim uzgojem životinja. U pasa je zabilježena dilatacija i atrofija bubrežnih kanala. Smatra se da su te pojave uzrokovane farmakološkom aktivnošću telmisartana. Nisu uočeni učinci telmisartana na mušku ili žensku plodnost.

Nije uočen jasan dokaz teratogenog učinka. Međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primijećeni su učinci na postnatalni razvoj legla, kao što su niža tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. U ispitivanjima *in vitro* nije dokazana mutagenost ni relevantno klastogeno djelovanje telmisartana, kao ni kancerogenost u štakora i miševa. U ispitivanjima s hidroklorotiazidom dobiveni su dvosmisleni podaci o genotoksičnosti i kancerogenosti u nekima od eksperimentalnih modela. Za fetotoksični potencijal kombinacije telmisartana i hidroklorotiazida vidjeti dio 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid
hipromeloza
sorbitol
meglumin
manitol
talk
magnezijev stearat
laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza
željezov oksid, crveni (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu zabilježene.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (4x7) tableta u (OPA/Al/PVC//Al) blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje.

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-748973170

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28.01.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 28.02.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08.05.2025.