

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tolutris 40 mg/5 mg/12,5 mg tablete
Tolutris 80 mg/5 mg/12,5 mg tablete
Tolutris 80 mg/10 mg/12,5 mg tablete
Tolutris 80 mg/10 mg/25 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tolutris 40 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolutris 80 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana, 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolutris 80 mg/10 mg/12,5 mg tablete:

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana, 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Tolutris 80 mg/10 mg/25 mg tablete:

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana, 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza

Jedna 40 mg/5 mg/12,5 mg tableta sadrži 54,3 mg laktoze.

Jedna 80 mg/5 mg/12,5 mg tableta sadrži 108,7 mg laktoze.

Jedna 80 mg/10 mg/12,5 mg tableta sadrži 108,7 mg laktoze.

Jedna 80 mg/10 mg/25 mg tableta sadrži 108,7 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

tableta

Tolutris 40 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

okrugle, bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedan sloj tablete je bijele ili gotovo bijele boje, s oznakom L1. Drugi sloj tablete je smečkastožut, prošaran.

Dimenzije tableta: promjer oko 10 mm.

Tolutris 80 mg/5 mg/12,5 mg tablete:

ovalne, bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedan sloj tablete je bijele ili gotovo bijele boje, s oznakom L2. Drugi sloj tablete je ružičast, prošaran.

Dimenzije tableta: oko 18 mm x 9 mm.

Tolutris 80 mg/10 mg/12,5 mg tablete:

ovalne, bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedan sloj tablete je bijele ili gotovo bijele boje, s oznakom L3. Drugi sloj tablete je narančast, prošaran.

Dimenzije tableta: oko 18 mm x 9 mm.

Tolutris 80 mg/10 mg/25 mg tablete:

ovalne, bikonveksne, dvoslojne tablete. Jedan sloj tablete je bijele ili gotovo bijele boje, s oznakom

L4. Drugi sloj tablete je smečkastožut, prošaran.
Dimenzije tableta: oko 18 mm x 9 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Tolutris je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije kao supstitucijska terapija u odraslih bolesnika čiji je tlak adekvatno kontroliran telmisartanom/hidroklorotiazidom koji se uzimaju kao dvokomponentni lijek i amlodipinom kao jednokomponentnom formulacijom, koji se daju istodobno u istoj dozi kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna tableta navedene jačine.
Ovaj lijek nije prikladan za početnu terapiju.

Prije prelaska na Tolutris bolesnike je potrebno kontrolirati stabilnim dozama sva tri antihipertenziva koja se uzimaju istodobno. Doza se treba temeljiti na dozama pojedinačnih komponenti u trenutku prelaska.

Ako je potrebna promjena doziranja, potrebno ju je provesti titracijom individualnih komponenta kombinacije.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Tolutris je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.3). Iako je iskustvo s kombinacijom telmisartana/hidroklorotiazida u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega skromno, ništa ne upućuje na bubrežne nuspojave, pa se smatra da prilagodba doze nije potrebna. Savjetuje se povremeno praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4). Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega, stoga se preporučuje normalno doziranje. Telmisartan i amlodipin se ne odstranjuju dijalizom.

Oštećenje funkcije jetre

Tolutris je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.3).
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre, doza ne smije premašiti 40/5/12,5 mg jednom dnevno.
Tiazide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.4).
Potreban je oprez pri povećanju doze amlodipina. Farmakokinetika amlodipina nije ispitivana kod teškog oštećenja jetre.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Tolutrisa u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tolutris tablete su namijenjene za peroralnu primjenu i treba ih uzimati s tekućinom, s ili bez hrane.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Kolestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, anurija).
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.
- Teška hipotenzija.
- Šok (uključujući kardiogeni šok).
- Hemodinamski nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda.
- Opstrukcija izlaznog trakta lijevog ventrikula (npr. stenoza aorte visokog stupnja).

Istodobna primjena lijeka Tolutris s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije 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

Primjena blokatora receptora angiotenzina II ne smije se započinjati u trudnoći. Osim kada se nastavak terapije blokatorima receptora angiotenzina II smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen profil sigurnosti u primjeni tijekom trudnoće. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti i, prema potrebi, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre

Tolutris se ne smije davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3), s obzirom na to da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. U takvih se bolesnika očekuje smanjeni jetreni klirens za telmisartan.

Nadalje, Tolutris se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom ili progresivnom bolesti jetre, s obzirom na to da manje promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu precipitirati hepatičku komu. Nema kliničkog iskustva s lijekom Tolutris u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

U bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije produženo je poluvrijeme eliminacije amlodipina, a AUC vrijednosti su više. Potreban je oprez pri povećanju doze amlodipina.

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 telmisartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Renovaskularna hipertenzija

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

Oštećenje funkcije bubrega i presađen bubreg

Tolutris se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.3). Ne postoji iskustvo u pogledu primjene lijeka Tolutris u bolesnika s

nedavno presađenim bubregom. Iskustvo s lijekom Tolutris je skromno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, stoga se preporučuje periodično praćenje serumskih vrijednosti kalija, kreatinina i mokraćne kiseline. U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do pojave azotemije povezane s tiazidskim diuretikom. Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemofiltracijom niti se može ukloniti dijalizom.

Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Bolesnici s deplecijom volumena i/ili natrija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze, može se pojaviti u bolesnika s deplecijom volumena i/ili natrija zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja, pogotovo deplecija volumena i/ili natrija, moraju se korigirati prije primjene lijeka Tolutris. Uz primjenu hidroklorotiazida 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 provoditi samo 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 bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolešću, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Tolutris.

Stenoza aortalnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i uz druge vazodilatatore, potreban je poseban oprez u bolesnika koji pate od aortalne i mitralne stenoze ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze, dok u dijabetičkih bolesnika podvrgnutih inzulinskoj ili antidijabetičkoj terapiji i liječenju telmisartanom može doći do pojave hipoglikemije. Stoga se u ovih bolesnika mora razmotriti praćenje glukoze u krvi; može biti potrebno prilagođavanje doze inzulina ili antidijabetika, kada postoji indikacija. Latentni dijabetes melitus može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Povećanje razine kolesterola i triglicerida povezano je s tiazidnom diuretskom terapijom; međutim, pri dozi od 12,5 mg koja je sadržana u lijeku Tolutris, zabilježen je minimalan ili nikakav učinak. Može doći do pojave hiperuricemije ili precipitacije manifestnog gihta u pojedinih bolesnika liječenih tiazidima.

Neravnoteža elektrolita

Kao u svih bolesnika liječenih diureticima mora se periodično određivati serumske elektrolite u odgovarajućim intervalima.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati neravnotežu tekućine ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremičnu alkalozu). Znakovi koji upozoravaju na neravnotežu tekućine ili elektrolita su suhoća usta, žeđ, astenija, letargija, omamljenost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni umor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (vidjeti dio 4.8).

- **Hipokalemija**

Iako se hipokalemija može razviti s primjenom tiazidskih diuretika, istodobna terapija telmisartanom može reducirati hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije veći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika koji su imali snažnu diurezu, u onih koji dobivaju neadekvatan oralni unos elektrolita i u bolesnika koji su na istodobnom liječenju kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) (vidjeti dio 4.5).

- **Hiperkalemija**

Nasuprot tome, zahvaljujući antagonizmu receptora angiotenzina II (AT₁) putem telmisartanske komponente ovog lijeka, može doći do pojave hiperkalemije. Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabilježena uz Tolutris, rizični faktori za razvoj hiperkalemije uključuju bubrežnu insuficijenciju i/ili zatajenje srca, te dijabetes melitus. Ako se uz Tolutris istodobno primjenjuju diuretici koji štede kalij, nadomjesti kalija ili zamjene za sol koje sadrže kalij, potreban je dodatan oprez (vidjeti dio 4.5).

- **Hipokloremična alkalozu**

Deficit klorida je općenito blag te obično ne zahtijeva liječenje.

- **Hiperkalcemija**

Tiazidi mogu smanjiti ekskreciju kalcija urinom te izazvati povremeno i blago povišenje serumskog kalcija bez prisustva poznatih poremećaja u metabolizmu kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti dokaz skrivenog hiperparatiroidizma. Mora se prekinuti terapija tiazidima prije ispitivanja funkcije paratiroidne žlijezde.

- **Hipomagnezija**

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezija urinom što može rezultirati hipomagnezijom (vidjeti dio 4.5).

Etničke razlike

Kao i kod svih drugih blokatora receptora angiotenzina II, telmisartan je očigledno manje učinkovit kod snižavanja krvnog tlaka u ljudi crne rase nego u ljudi koji nisu crne rase, vjerojatno zbog veće prevalencije niskih razina renina kod populacije crne rase s hipertenzijom.

Ishemijska bolest srca

Kao i uz druge antihipertenzivne lijekove, pretjerano sniženje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijom kardijom ili ishemijom kardiovaskularnom bolesti može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

Općenito

Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid mogu se pojaviti u bolesnika s ili bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su izglednije u bolesnika s takvom anamnezom. Egzacerbacija ili aktiviranje sistemskog lupus eritematozusa zabilježeno je s primjenom tiazidskih diuretika, uključujući hidroklorotiazid.

Prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti uz tiazidske diuretike (vidjeti dio 4.8). Ako dođe do pojave reakcije fotoosjetljivosti tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. Ako se ponovna primjena diuretika smatra potrebnom, preporučuje se zaštita dijelova izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid i derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratičnu reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom akutnom 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.

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).

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 Tolutris i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Bolesnici sa zatajivanjem srca

U liječenju bolesnika sa zatajivanjem srca neophodan je oprez. U dugotrajnom, placebo-kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III i IV), prijavljena incidencija plućnog edema bila je viša u skupini bolesnika liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je dobivala placebo. Blokatore kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, s obzirom na to da mogu povećati rizik od kardiovaskularnih događaja i smrti.

Laktoza i natrij

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

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

Povezano s telmisartanom i hidroklorotiazidom

Litij

Reverzibilno povećanje serumskih koncentracija litija i toksičnosti zabilježeno je tijekom istodobne primjene litija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin. Rijetki slučajevi također su zabilježeni uz blokatore receptora angiotenzina II (uključujući Tolutris). Istodobna primjena litija i lijeka Tolutris se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, preporučuje se pažljivo praćenje serumskih vrijednosti litija tijekom istodobne primjene.

Lijekovi povezani s gubitkom kalija i hipokalemijom (npr. drugi kalijuretički diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbonoksolon, penicilin G natrij, salicilatna kiselina i derivati). Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti 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 povisiti vrijednosti kalija ili inducirati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjenske soli koje sadrže kalij, ciklosporin ili drugi lijekovi kao što je heparinnatrij).

Ako se moraju propisati ovi lijekovi uz kombinaciju hidroklorotiazid-telmisartan, savjetuje se praćenje vrijednosti kalija u plazmi. Na osnovi iskustva s primjenom drugih lijekova koji oslabljuju sustav renin-angiotenzin, istodobna primjena gore spomenutih lijekova može dovesti do povećanja kalija u serumu, te se stoga ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi na koje utječu poremećaji kalija u serumu

Preporučuje se periodično praćenje kalija u serumu i EKG kada se Tolutris uzima s lijekovima na koje utječu poremećaji kalija u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sljedećim lijekovima koji induciraju *torsades de pointes* (što uključuje pojedine antiaritmike), s hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*.

- skupina Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- skupina III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tijaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)
- ostali (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.)

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija inducirane tiazidima pogoduju nastupima aritmije uzrokovane digitalisom (vidjeti dio 4.4).

Digoksin

Kada je telmisartan bio istodobno primjenjivan s digoksinom, primijećena su povećanja medijana vršne 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 povećanom 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).

Antidijabetički lijekovi (oralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze antidijabetičkih lijekova (vidjeti dio 4.4).

Metformin

Metformin se mora primjenjivati s oprezom: rizik od laktacidoze induciran mogućim zatajenjem funkcije bubrega povezan je s hidroklorotiazidom.

Kolestiramin i kolestipol smole

Apsorpcija hidroklorotiazida narušava se prisustvom smola anionske izmjene.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetylsalicylic acid) u protuupalnim režimima doza, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati diuretski, natriuretski i antihipertenzivni učinak tiazidskih diuretika te antihipertenzivni učinak blokatora receptora angiotenzina II.

U pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), istodobna primjena blokatora receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

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 se smanjiti.

Nedepolarizirajući relaksansi skeletnog mišićja (npr. tubokurarin)

Učinak nedepolarizirajućih relaksansa skeletnog mišićja može se potencirati hidroklorotiazidom.

Lijekovi koji se primjenjuju u liječenju gihta (npr. probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)

Može biti potrebna prilagodba doze urikozuričnih lijekova s obzirom da hidroklorotiazid može povišiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona može se pokazati nužnim. Istodobna primjena tiazida može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kalcijeve soli

Tiazidski diuretici mogu povećati razinu serumskog kalcija zahvaljujući smanjenoj ekskreciji. Ako se moraju propisati nadomjesti kalcija ili lijekovi koji štede kalcij (npr. terapija vitaminom D), mora se pratiti serumske vrijednosti kalcija te u skladu s time prilagođavati dozu kalcija.

Beta-blokatori i diazoksid

Hiperglikemijski učinak beta-blokatora i diazoksida može se pojačati tiazidima.

Antikolinergički lijekovi (npr. atropin, biperiden) mogu povećati bioraspoloživost diuretika tiazidskog tipa putem smanjenja gastrointestinalne pokretljivosti i brzine pražnjenja želuca.

Amantadin

Tiazidi mogu povećati rizik od nuspojava koje uzrokuje amantadin.

Citotoksični lijekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu reducirati renalnu ekskreciju citotoksičnih lijekova i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Na osnovi njihovih farmakoloških svojstava očekuje se moguće potenciranje hipotenzivnih učinaka svih antihipertenzivnih lijekova, uključujući telmisartan, sa sljedećim lijekovima: baklofen, amifostin.

Nadalje, ortostatska hipotenzija može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima.

Povezano s amlodipinom

Utjecaj drugih lijekova na amlodipin

CYP3A4 inhibitori: Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao što su eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može značajno povisiti izloženost amlodipinu, što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženiji u starijih osoba. Stoga može biti potreban klinički nadzor i prilagođavanje doze.

CYP3A4 induktori: Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa, jer se u nekih bolesnika može povećati bioraspoloživost dovodeći do pojačanog djelovanja na snižavanje krvnog tlaka.

Dantrolen (infuzija): U životinja su opaženi letalna ventrikularna fibrilacija sa smrtnim ishodom i kardiovaskularni kolaps u povezanosti s hiperkalemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala (kao što je amlodipin) u bolesnika koji su podložni malignoj hipertermiji te u liječenju maligne hipertermije.

Učinak amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na sniženje krvnoga tlaka doprinose učincima na sniženje krvnoga tlaka drugih antihipertenzivnih lijekova.

Takrolimus: Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istodobne primjene s amlodipinom potrebno je pratiti razine takrolimusa u krvi i prema potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Klaritromicin: Klaritromicin je inhibitor CYP3A4. Postoji povećan rizik od hipotenzije u bolesnika koji primaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo promatranje bolesnika kada se amlodipin primjenjuje zajedno s klaritromicinom.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR): Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a, amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Ciklosporin: Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te, po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.

Simvastatin: Istodobna primjena višekratnih doza od 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina dovela je do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu, u odnosu na simvastatin u monoterapiji. U bolesnika koji uzimaju amlodipin, dozu simvastatina treba ograničiti na 20 mg.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Tolutris je kontraindiciran tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3). Tolutris se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće, a može se koristiti samo ako nema sigurnije alternative i ako sama bolest predstavlja veći rizik za majku i fetus (vidjeti dio 4.4).

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni kombinacije telmisartana i hidroklorotiazida u trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Epidemiološki dokaz, s obzirom na rizik od teratogenosti nakon izloženosti ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja trudnoće nije konačan; međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Iako ne postoje kontrolirani epidemiološki podaci o riziku uz blokatore receptora angiotenzina II, slični rizici mogu postojati za ovu skupinu lijekova. Osim ako se nastavak terapije blokatorima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju prijeći na zamjensko antihipertenzivno liječenje koje ima utemeljen profil sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnosticira, liječenje blokatorima receptora angiotenzina II mora se odmah prekinuti te, prema potrebi, početi sa zamjenskom terapijom.

Poznato je da izloženost terapiji blokatorima receptora angiotenzina II tijekom drugog i trećeg tromjesečja inducira fetotoksičnost u ljudi (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, kašnjenje osifikacije lubanje) kao i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3). Ako dođe do izloženosti blokatorima receptora angiotenzina II od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lubanje.

Dojenčad čije su majke uzimale blokatore receptora angiotenzina II moraju se pažljivo promatrati radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo uz hidroklorotiazid tijekom trudnoće, posebice tijekom prvog tromjesečja. Studije na životinjama nisu dostatne. 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 u trudnica, osim u rijetkim slučajevima u kojima se ne može primijeniti drugo liječenje.

Nije utvrđena sigurnost primjene amlodipina u trudnica. U ispitivanjima na životinjama, pri visokim dozama je zabilježena reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Ne preporučuje se primjena lijeka Tolutris tijekom dojenja. Alternativno liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom tijekom dojenja ima prednost, osobito tijekom dojenja novorođenčeta ili nedonoščadi.

Ne postoje dostupni podaci o primjeni telmisartana tijekom dojenja.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Visoke doze tiazida koji izazivaju intenzivnu diurezu mogu inhibirati stvaranje mlijeka.

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost

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

U nekih su bolesnika, koji su liječeni blokatorima kalcijevih kanala, opisane reverzibilne biokemijske promjene u glavama spermatozoida. Nedostatni su klinički podaci u pogledu potencijalnog učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima su opisane nuspojave koje su utjecale na plodnost u muškaraca (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tolutris može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja lijeka Tolutris mogu se povremeno pojaviti omaglica, sinkopa ili vrtoglavica. Ako bolesnik koji uzima Tolutris pati od omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, sposobnost reagiranja može biti narušena.

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

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja su somnolencija, omaglica, glavobolja, palpitacije, navale crvenila, bol u abdomenu, mučnina, oticanje zglobova, edemi i umor. Ozbiljni angioedem može se pojaviti rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost			
		telmisartan + hidroklorotiazid	telmisartan ^a	hidroklorotiazid	amlodipin
Infekcije i infestacije	sepsa uključujući smrti 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 novotvorine (uključujući ciste i polipe)	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)			nepoznato ²	
Poremećaji	anemija		manje često		

krvi i limfnog sustava	eozinofilija		rijetko		
	trombocitopenija		rijetko	rijetko	vrlo rijetko
	trombocitopenična purpura			rijetko	
	aplastična anemija			nepoznato	
	hemolitička anemija			vrlo rijetko	
	zatajenje koštane srži			vrlo rijetko	
	leukopenija			vrlo rijetko	vrlo rijetko
	agranulocitoza			vrlo rijetko	
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaktička reakcija		rijetko		
	preosjetljivost		rijetko	vrlo rijetko	
	alergijske reakcije				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		
	hipomagnezemija			često	
	hiperkalcemija			rijetko	
	hipokloremijska alkalozia			vrlo rijetko	
	smanjeni apetit			često	
	hiperlipidemija			vrlo često	
	hiperglikemija			rijetko	vrlo rijetko
	neodgovarajuća kontrola šećerne bolesti			rijetko	
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često	rijetko		manje često
	depresija	rijetko	manje često	rijetko	manje često
	nesanica	rijetko	manje često		manje često
	poremećaji spavanja	rijetko		rijetko	
	konfuzija				rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često		rijetko	često
	sinkopa	manje često	manje često		manje često
	parestezija	manje često		rijetko	manje često
	somnolencija		rijetko		često
	glavobolja			rijetko	često
	tremor, disgeuzija, hipoestezija				manje često
	hipertonija, periferna neuropatija				vrlo rijetko
	ekstrapiramidalni poremećaj				nepoznato
Poremećaji oka	oštećenje vida	rijetko	rijetko	rijetko	često
	zamućen vid	rijetko			
	akutni glaukom zatvorenog kuta			nepoznato	

	efuzija žilnice			nepoznato	
Poremećaji uha i labirinta	vertiglavica	manje često	manje često		
	tinitus				manje često
Srčani poremećaji	tahikardija	manje često	rijetko		manje često
	aritmije	manje često		rijetko	manje često
	bradikardija		manje često		manje često
	palpitacije				često
	atrijska fibrilacija				manje često
	infarkt miokarda				vrlo rijetko
Krvožilni poremećaji	hipotenzija	manje često	manje često		manje često
	ortostatska hipotenzija	manje često	manje često	često	
	nekrotizirajući vaskulitis			vrlo rijetko	
	navale crvenila				često
	vaskulitis				vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	dispneja	manje često	manje često		često
	respiratorni distres	rijetko		vrlo rijetko	
	pneumonitis	rijetko		vrlo rijetko	
	plućni edem	rijetko		vrlo rijetko	
	kašalj		manje često		manje često
	intersticijska bolest pluća		vrlo rijetko ^{1,2}		
	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)			vrlo rijetko	
	rinitis				manje često
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	manje često	manje često	često	često
	suha usta	manje često	rijetko		manje često
	flatulencija	manje često	manje često		
	bol u abdomenu	rijetko	manje često		često
	konstipacija	rijetko		rijetko	često
	dispepsija	rijetko	manje često		često
	povraćanje	rijetko	manje često	često	manje često
	gastritis	rijetko			vrlo rijetko
	nelagoda u abdomenu		rijetko	rijetko	
	mučnina			često	često
	pankreatitis			vrlo rijetko	vrlo rijetko
	poremećaj pražnjenja crijeva				često
	hiperplazija desni				vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	abnormalna jetrena funkcija/poremećaj jetre	rijetko ²	rijetko ²		
	žutica			rijetko	vrlo rijetko
	kolestaza			rijetko	
	hepatitis				vrlo rijetko
Poremećaji kože i	angioedem	rijetko	rijetko		vrlo rijetko
	eritem	rijetko	rijetko		

potkožnog tkiva	pruritus	rijetko	manje često		manje često
	osip	rijetko	manje često	često	manje često
	hiperhidroza	rijetko	manje često		manje često
	urtikarija	rijetko	rijetko	često	manje često
	ekcem		rijetko		
	izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom		rijetko		
	toksično izbijanje kožnih promjena		rijetko		
	sindrom nalik lupusu			vrlo rijetko	
	reakcija fotoosjetljivosti			rijetko	vrlo rijetko
	toksična epidermalna nekroliza			vrlo rijetko	nepoznato
	multiformni eritem			nepoznato	vrlo rijetko
	alopecija, purpura, promjene boje kože, egzantem				manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckeov edem				vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često	manje često		manje često
	spazam mišića (grčevi u nozi)	manje često	manje često	nepoznato	često
	mialgija	manje često	manje često		manje često
	artralgija	rijetko	rijetko		manje često
	bol u ekstremitetu (bol u nozi)	rijetko	rijetko		
	bol u tetivama (simptomi nalik tendinitisu)		rijetko		
	sistemske eritemski lupus	rijetko ¹		vrlo rijetko	
	oticanje zglobova				često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	oštećenje funkcije bubrega		manje često	nepoznato	
	akutno zatajenje bubrega		manje često	manje često	
	glikozurija			rijetko	
	poremećaj, mokrenja, nokturija, učestalo mokrenje				manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često		često	manje često
	ginekomastija				manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol u prsištu	manje često	manje često		manje često
	bolest nalik gripi	rijetko	rijetko		
	bol	rijetko			manje često
	astenija (slabost)		manje često	nepoznato	često
	pireksija			nepoznato	

	edem				vrlo često
	umor				često
	slabost				manje često
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		vrlo rijetko ³
	snižen hemoglobin		rijetko		
	povećana tjelesna težina, smanjena tjelesna težina				manje često

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 u bolesnika koji su uzimali placebo i bolesnika koji su liječeni telmisartanom. Ukupna incidencija nuspojava zabilježenih uz telmisartan (41,4%) obično je bila usporediva s onom uz placebo (43,9%) u placebo 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 odabranih 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 placebo. 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 vremenski su povezani s unosom telmisartana. Međutim, uzročno-posljedična veza nije utvrđena.

Nemelanomski rak kože

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

Intestinalni angioedem

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 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 telmisartanom u ljudi. Ograničeno je iskustvo s namjernim predoziranjem amlodipinom u ljudi.

Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija; također su prijavljeni omaglica povezana s bradikardijom, povraćanje, povišene razine serumskog kreatinina i akutno zatajenje bubrega. Predoziranje hidroklorotiazidom je povezano s deplecijom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i hipovolemijom koja je rezultat prekomjerne diureze. Najčešći znakovi i simptomi predoziranja su mučnina i somnolencija. Hipokalemija može rezultirati grčevima mišića i/ili izraženom aritmijom povezanom s istodobnom primjenom glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika. Dostupni podaci ukazuju na to da bi značajno predoziranje amlodipinom moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i refleksnu tahikardiju. S amlodipinom su zabilježeni i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom. Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Telmisartan i amlodipin se ne uklanjaju hemodijalizom. Stupanj do kojeg se hidroklorotiazid uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Liječenje ovisi o vremenu proteklom od unosa i težini simptoma. Potrebno je pomno pratiti bolesnikovu srčanu i respiratornu funkciju, a liječenje mora biti simptomatsko i suportivno. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugljen može biti koristan u liječenju predoziranja do 2 sata nakon primjene. Serumski elektroliti i kreatinin moraju se učestalo pratiti te posebno obratiti pozornost na volumen cirkulirajuće tekućine i izlučivanje urina. Ako dođe do pojave hipotenzije, bolesnik se mora staviti u ležeći položaj, a nadoknada soli i volumena mora biti trenutna. Vazokonstriktor može biti koristan u uspostavljanju vaskularnoga tonusa i krvnoga tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; Antagonisti angiotenzina II, ostale kombinacije; ATK oznaka: C09DX08.

Tolutris je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, telmisartana, inhibitora dotoka kalcijevih iona, amlodipina i tiazidnog diuretika, hidroklorotiazida.

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno učinkovit i specifičan blokator receptora podtipa 1 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 se vrijednosti 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.

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona iz skupine dihidropiridina (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila. Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila.

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.

Farmakodinamički učinci

Telmisartan u dozi od 80 mg primijenjen u zdravih pojedinaca gotovo u potpunosti inhibira povišenje krvnog tlaka uzrokovano angiotenzinom II. Inhibitorski učinak se održava tijekom 24 sata i može se izmjeriti i do 48 sati.

Nakon prve doze telmisartana, antihipertenzivni učinak postupno postaje vidljiv unutar 3 sata.

Maksimalno sniženje krvnog tlaka općenito se postiže 4-8 tjedana nakon početka liječenja i održava se tijekom dugotrajnog liječenja. Antihipertenzivni učinak zadržava se neprekidno tijekom 24 sata nakon doziranja što uključuje i 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 mg i 80 mg telmisartana u placebom kontroliranim kliničkim studijama).

U 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 antihipertenziva (dokazano 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 povratnoj (rebound) hipertenziji.

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

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza amlodipina na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka (i u ležećem i u uspravnom položaju) tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog sporog nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom. Amlodipin nije povezan ni s kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama u vrijednostima lipida plazme, te je stoga prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Početak diureze javlja se za 2 sata od primjene hidroklorotiazida, dok vršni učinak postiže nakon otprilike 4 sata, a samo djelovanje traje oko 6-12 sati.

Klinička djelotvornost i sigurnost trostruke kombinacije

U ispitivanju (n=393) koje je procjenjivalo učinkovitost i sigurnost telmisartana 80 mg/amlodipina 5 mg/hidroklorotiazida 12,5 mg (TAH 80/5/12,5 mg) u liječenju hipertenzije koja nije kontrolirana telmisartanom 80 mg/amlodipinom 5 mg (TA 80/5 mg), bolesnici s trajno povišenim krvnim tlakom prošli su dvostruko slijepo razdoblje u trajanju od 8 tjedana. Oni koji nisu postigli cilj u razdoblju od 6 tjedana od uvođenja terapije nasumično su raspoređeni ili u TAH 80/5/12,5 mg ili u TA 80/5 mg skupinu. Nakon 8 tjedana liječenja skupina s trostrukom kombinacijom pokazala je značajno veće prilagođeno srednje smanjenje DKT-a (dijastoličkog krvnog tlaka) i SKT-a (sistoličkog krvnog tlaka)

u sjedećem položaju u usporedbi sa skupinom s dvostrukom kombinacijom, s razlikom od -3,9 mmHg (95% CI: -5,3 do -2,4; $P<0,0001$), odnosno -5,3 mmHg (95 CI: -7,6 do -3,1; $P<0,0001$).

U drugom ispitivanju ($n=132$), cilj je bio usporediti učinke TAH 80/5/12,5 na snižavanje krvnog tlaka s telmisartanom 80 mg/hidroklorotiazidom 12,5 mg (TH 80/12,5) u bolesnika s neodgovarajuće kontroliranom esencijalnom hipertenzijom. Nakon uvodnog razdoblja u trajanju od 6 tjedana u kojem su bolesnici primali TH 80/12,5 mg, bolesnici su nasumično, dvostruko slijepo raspoređeni u skupine koje su liječene TAH-om ili TH-om tijekom 8 tjedana. Nakon 8 tjedana liječenja skupina s trostrukom kombinacijom pokazala je značajno veće prilagođeno srednje smanjenje DKT-a i SKT-a u sjedećem položaju u usporedbi sa skupinom s dvostrukom kombinacijom, s razlikom od -6,2 mmHg (95% CI: -8,6 do -3,8; $P<0,0001$) odnosno -8,6 mmHg (95 CI: -13,0 do -4,1; $P=0,0002$).

U ispitivanju u trajanju od 8 tjedana ($n=310$), bolesnicima s hipertenzijom je u prvoj fazi uvedena terapija s TA 40/5 mg u trajanju od 4 tjedna. Bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom i nakon 4 tjedna terapije s TA su tada nasumično raspoređeni u skupine liječene s TAH 40/5/12,5 mg ili s TA 40/5 mg tijekom 2 tjedna. Nakon toga, bolesnicima su uvedene više doze TAH od 80/10/12,5 mg i TA od 80/10 mg u trajanju od 6 tjedana. Skupina TAH pokazala je značajno veće smanjenje prosječnog SKT-a u sjedećem položaju u usporedbi sa skupinom TA (-18,7 [1,1] naspram -12,2 [1,1] mmHg, $P<0,001$). Slični rezultati primijećeni su za promjene srednjeg DKT-a u sjedećem položaju (9,3 [0,6] naspram -7,0 [0,6] mmHg; $P=0,013$).

Klinička djelotvornost i sigurnost dvostrukih kombinacija

U dvostruko-slijepom kontroliranom kliničkom ispitivanju (učinkovitost ocjenjivana na $n=687$ bolesnika) uspoređivan je učinak kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid u dozi od 80 mg/12,5 mg i dozi od 80 mg/25 mg u osoba koje nisu postigle zadovoljavajuću kontrolu hipertenzije uz dozu od 80 mg/12,5 mg. Postignut je inkrementalni učinak na snižavanje krvnog tlaka s dozom od 80 mg/25 mg u odnosu na nastavak liječenja s dozom od 80 mg/12,5 mg, u vrijednosti od 2,7/1,6 mmHg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost). U ispitivanju praćenja (*org. follow-up*) s kombinacijom 80 mg/25 mg, krvni tlak se nastavio snižavati (što je rezultiralo ukupnim smanjenjem od 11,5/9,9 mmHg (SKT/DKT)).

U združenoj analizi dvaju sličnih dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u trajanju od 8 tjedana, liječenje s kombinacijom valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/25 mg (djelotvornost ocjenjivana na $n=2121$ bolesnika) postignut je značajno veći učinak na snižavanje krvnog tlaka, u vrijednosti 2,2/1,2 mmHg (SKT/DKT) (razlika u podešenim prosječnim promjenama u odnosu na početnu vrijednost, po istom redoslijedu) u korist kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid 80 mg/25 mg.

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 i 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 infarkta 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 cilj 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, 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 u bolesnika liječenih telmisartanom nego u bolesnika liječenih ramiprilom dok je hipertenzija 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 (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *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 ciljnih 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 (engl. *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.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (engl. ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje smrtnosti i pobola pod nazivom engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) provedeno je kako bi se usporedili noviji lijekovi: amlodipin u dozi 2,5 mg-10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril u dozi 10 mg-40 mg/dan (ACE-inhibitor) kao terapije prve linije u usporedbi s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi 12,5 mg-25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 godina i više koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), pušenje cigareta (21,9%). Primarni cilj ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i one koja se temeljila na klortalidonu: relativni rizik (RR) 0,98 95% CI (granice pouzdanosti 0,90-1,07), $p=0,65$. Među sekundarnim ciljevima, incidencija zatajivanja srca (komponenta zbirnog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda ispitivanja) bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom skupinom (10,2% naspram 7,7% RR 1,38, 95% CI (1,25-1,52) $p<0,001$). Međutim, nije bilo značajne razlike u smrtnosti od svih uzroka između amlodiponske i klortalidonske skupine. RR 0,96 95% CI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Nemelanomski rak kože

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja 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 8629 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 usnica usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazana 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 ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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

Apsorpcija

Telmisartan: nakon peroralne primjene vršne koncentracije telmisartana postižu se 0,5-1,5 h nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana pri dozama od 40 mg i 160 mg bila je 42% i 58%, po istom redoslijedu. Hrana u vrlo maloj mjeri reducira bioraspoloživost telmisartana, s redukcijom površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u odnosu na vrijeme (AUC) od oko 6% uz tabletu od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. Tri sata nakon primjene koncentracije u plazmi su slične bez obzira je li telmisartan uzet s ili bez hrane. Ne očekuje se da malo smanjenje u AUC uzrokuje smanjenje terapijske djelotvornosti lijeka. Telmisartan se značajno ne akumulira u plazmi pri ponavljanoj primjeni.

Amlodipin: nakon peroralne primjene terapijskih doza, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Apsolutna biološka raspoloživost je procijenjena na između 64% i 80%. Bioraspoloživost amlodipina nije pod utjecajem hrane.

Hidroklorotiazid: nakon peroralne primjene lijeka Tolutris, vršne koncentracije hidroklorotiazida postižu se za oko 1-3 sata nakon doziranja. Na osnovi kumulativne renalne ekskrecije hidroklorotiazida, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija

Telmisartan se uvelike veže na proteine plazme (>99,5%), uglavnom albumin i alfa 1-kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije za telmisartan je oko 500 litara, ukazujući na dodatno vezanje u tkivima.

Amlodipin: volumen distribucije je otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5% cirkulirajućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

64% hidroklorotiazida je vezano na proteine u plazmi, a njegov prividni volumen distribucije iznosi $0,83 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformacija

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

Amlodipin: poluživot eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladan je s doziranjem jednom na dan.

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 neznatne količine pronađene u urinu. Ukupni plazmatski klirens telmisartana nakon peroralne primjene je >1500 ml/min. Poluvrijeme eliminacije je >20 sati.

Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u neaktivne metabolite, dok se 10% nepromijenjene djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem urina.

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo u potpunosti u nepromijenjenom obliku putem urina. Oko 60% peroralne 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 mg-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.

Amlodipin i hidroklorotiazid pokazuju linearnu farmakokinetiku.

Farmakokinetika u posebnih populacija

Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se između starijih i mlađih bolesnika.

Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a u vezi s time povećava se AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme izlučivanja. Povećanja AUC i poluživota eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih bolesnika.

Spol

Koncentracije telmisartana u plazmi su općenito 2-3 puta veće u žena nego u muškaraca. Međutim, u kliničkim ispitivanjima nisu pronađena značajna povećanja u odgovoru krvnog tlaka ili incidenciji ortostatske hipotenzije u žena. Nije potrebno prilagođavanje doze.

Zabilježen je trend prema većim koncentracijama hidroklorotiazida u plazmi u žena nego u muškaraca. To se ne smatra klinički značajnim.

Oštećenje funkcije 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. Poluvijek eliminacije nepromijenjen je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom brzina eliminacije hidroklorotiazida je smanjena. U tipičnoj studiji na bolesnicima s prosječnim klirensom kreatinina od 90 ml/min poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida se povećalo. U bolesnika s nefunkcionalnim bubrezima poluvrijeme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičke studije na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre pokazale su povećanje u apsolutnoj bioraspoloživosti do gotovo 100%. Poluvrijeme eliminacije je nepromijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci o primjeni amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjeni klirens amlodipina, što rezultira dužim poluvremenom eliminacije i porastom AUC od približno 40-60%.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je populacijsko farmakokinetičko ispitivanje u 74 djece s hipertenzijom u dobi od 1 do 17 godina (34 bolesnika u dobi od 6 do 12 godina i 28 bolesnika u dobi od 13 do 17 godina) koja su dobivala amlodipin u dozama od 1,25 mg do 20 mg jednom ili dvaput dnevno. U djece u dobi od 6 do 12 godina tipični oralni klirens (CL/F) je iznosio 22,5 za dječake i 16,4 za djevojčice te u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina iznosio je 27,4 l/h za dječake te 21,3 l/h za djevojčice. Uočene su značajne varijacije u izloženosti između pojedinih ispitanika. Ograničeni su podaci za djecu mlađu od 6 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Povezano s telmisartanom i hidroklorotiazidom

Prethodne pretkliničke studije sigurnosti izvedene s istodobnom primjenom telmisartana i hidroklorotiazida na normotenzivnim štakorima i psima, pri dozama koje dovode do izloženosti usporedivoj s onima u kliničkom terapijskom rasponu nisu dale dodatna otkrića koja već ranije nisu bila primijećena u primjeni svake tvari zasebno. Zabilježeni toksikološki nalazi nisu se pokazali relevantnima za terapijsku primjenu u ljudi.

Toksikološki nalazi također dobro poznati iz pretkliničkih studija s inhibitorima enzima koji pretvara angiotenzin i s blokatorima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje parametara crvenih krvnih stanica (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promjene u bubrežnoj hemodinamici (povišeni dušik iz

uree u krvi (BUN – engl. *blood urea nitrogen* i kreatinin), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica i ozljeda želučane sluznice. Gastrične lezije mogu se spriječiti/ublažiti oralnim nadomjescima soli i grupnim smještanjem životinja. U pasa su primijećeni renalna tubularna dilatacija i atrofija. Ova otkrića smatraju se posljedicom farmakološke aktivnosti 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. Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* studijama, niti dokaze kancerogenosti u štakora i miševa. Studije s hidroklorotiazidom pokazale su nepouzdan dokaz genotoksičnog ili kancerogenog učinka kod pojedinih eksperimentalnih modela. U vezi s toksičnim potencijalom za fetus kombinacije telmisartan/hidroklorotiazid, vidjeti dio 4.6.

Povezano s amlodipinom

Reproduktivna toksičnost

Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su produljenje termina okota, produljeno trajanje trudova i smanjeno preživljenje mladunčadi pri dozama približno 50 puta višim od najviših preporučenih doza za ljude na temelju mg/kg.

Utjecaj na plodnost

Nije bilo utjecaja na plodnost štakora pri dozama amlodipina (mužjaci 64 i ženka 14 dana prije parenja) do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od najviše preporučene doza za ljude od 10 mg na temelju mg/m²). Rezultati drugog ispitivanja u kojem su mužjaci štakora dobivali amlodipinbesilat kroz 30 dana u dozama usporedivim s onima u ljudi na temelju mg/kg, pokazali su smanjene razine FSH i testosterona, kao i smanjenje gustoće sperme i broja zrelih spermataida i Sertolijevih stanica.

Kancerogeneza, mutogeneza

Nije dokazana kancerogenost u štakora i miševa koji su dobivali amlodipin u hrani tijekom dvije godine u dnevnim dozama od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševe, slično kao i za štakore dva puta* veća od najviše preporučene kliničke doze od 10 mg na temelju mg/m²) bila je slična najvišoj podnošljivoj dozi za miševe, ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala učinke povezane s lijekom na razini gena ili na razini kromosoma.

* na temelju tjelesne mase bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon K30
natrijev hidroksid
laktoza hidrat
meglumin
krospovidon
celuloza, mikrokristalična
natrijev stearilfumarat
škrob, prethodno geliran
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
željezov oksid, žuti (E172) (samo u 40 mg/5 mg/12,5 mg, 80 mg/10 mg/12,5 mg i 80 mg/10 mg/25 mg)
željezov oksid, crveni (E172) (samo u 80 mg/5 mg/12,5 mg i 80 mg/10 mg/12,5 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister OPA/Al/PVC//Al: 28, 30, 56, 60, 84 i 90 tableta, u kutiji.
Blister OPA/Al/PVC//Al, kalendarsko pakiranje: 28, 56 i 84 tablete, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Tolutris 40 mg/5 mg/12,5 mg tablete	HR-H-528609904
Tolutris 80 mg/5 mg/12,5 mg tablete	HR-H-515663819
Tolutris 80 mg/10 mg/12,5 mg tablete	HR-H-588690961
Tolutris 80 mg/10 mg/25 mg tablete	HR-H-143818942

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. veljače 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26. rujna 2025.