

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Telmipres[®] Plus, 80 mg /12,5 mg, tablete

INN: telmisartan/ hidrohloriazid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana i 12,5 mg hidrohloriazida.

Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Telmipres Plus, 80 mg/12,5 mg, tablete: bele do skoro bele tablete oblika kapsule sa utisnutim „TH 12,5“ na obe strane, dimenzija 9 x 17 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija esencijalne hipertenzije.

Kao fiksna kombinacija, lek Telmipres Plus (80 mg telmisartan/12,5 mg hidrohloriazid) je indikovano kod odraslih pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan samo telmisartanom.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek Telmipres Plus treba primenjivati kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan samo telmisartanom. Preporučuje se individualna titracija doze svake komponente pre nego što se pređe na fiksnu kombinaciju. Kada je klinički opravdano, može se razmotriti direktan prelazak sa monoterapije na fiksnu kombinaciju.

- Telmisartan/hidrohloriazid, 40 mg/12,5mg* se može primeniti jednom dnevno kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan telmisartanom 40 mg.
- Telmipres Plus, 80 mg/12,5 mg se može primeniti jednom dnevno kod pacijenata čiji krvni pritisak nije adekvatno kontrolisan telmisartanom 80 mg.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Savetuje se periodično praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, doza telmisartan/hidrohloriazid ne sme biti veća od 40 mg/12,5 mg* primenjena jednom dnevno.

*Napomena: Lek Telmipres Plus u Republici Srbiji nije registrovan u jačini od 40 mg/12,5 mg. Za postizanje navedene doze može se koristiti odgovarajuća fiksna kombinacija koja je dostupna na tržištu Republike Srbije.

Lek Telmipres Plus nije indikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Tiazide treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Starije osobe

Podešavanje doze nije neophodno.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Telmipres Plus kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Telmipres Plus tablete primenjuju se oralno jednom dnevno i treba ih uzeti sa tečnošću, sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Preosetljivost na druge derivate sulfonamida (s obzirom na to da je hidrohlorotiazid derivat sulfonamida);
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Holestaza i bilijarni opstruktivni poremećaji;
- Teško oštećenje funkcije jetre;
- Teško oštećenje funkcije bubrega (vrednosti klirensa kreatinina <30mL/min);
- Refraktorna hipokalemija, hiperkalcemija.

Istovremena primena leka Telmipres Plus sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindикована kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om ili sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR <60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Trudnoća

Primena antagonista receptora angiotenzina II ne sme se započeti u trudnoći. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na druge antihipertenzivne lekove sa potvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći, osim ukoliko se terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom. Kada se utvrdi trudnoća, terapiju antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i ukoliko je potrebno, započeti terapiju drugim antihipertenzivnim lekom (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre

Lek Telmipres Plus se ne sme davati pacijentima sa holestazom, bilijarnom opstrukcijom ili teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3), jer se telmisartan uglavnom eliminiše putem žuči. Kod ovih pacijenata može se očekivati smanjenje klirensa telmisartana u jetri.

Osim toga, lek Telmipres Plus mora se oprezno primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili progresivnim oboljenjem jetre, s obzirom na to da manje promene u ravnoteži tečnosti i elektrolita mogu dovesti do hepatične kome. Nema kliničkog iskustva sa lekom Telmipres Plus kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije kod pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije drugog funkcionalnog bubrega koji su na terapiji lekovima koji utiču na sistem renin-angiotenzin-aldosteron.

Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega

Lek Telmipres Plus se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30mL/min) (videti odeljak 4.3).

Ne postoje iskustva sa primenom telmisartan/hidrohloriazida kod pacijenata koji su nedavno imali transplantaciju bubrega. Iskustvo sa telmisartan/hidrohloriazidom je skromno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega, pa se preporučuje periodično praćenje vrednosti kalijuma, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega može doći do pojave azotemije povezane sa tiazidnim diuretikom.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, naročito nakon prve doze, može se javiti kod pacijenata kod kojih postoji deplecija volumena i/ili natrijuma zbog snažne terapije diureticima, ograničenja unosa soli ishranom, dijareje ili povraćanja. Pre primene leka Telmipres Plus, ova stanja treba korigovati.

Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju), zbog čega se dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom navedenih lekova ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, treba je sprovoditi isključivo pod nadzorom lekara specijaliste i uz čestu kontrolu bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE-inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Ostala stanja sa stimulacijom sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Kod pacijenata čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija zavise prvenstveno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron (npr. pacijenti sa teškom kongestivnom srčanom insuficijencijom ili osnovnom bubrežnom bolešću, uključujući stenozu bubrežnih arterija), terapija drugim lekovima koji utiču na taj sistem povezana je sa akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili ređe akutnom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.8).

Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim aldosteronizmom po pravilu neće reagovati na antihipertenzivne lekove koji deluju preko inhibicije sistema renin-angiotenzin. Prema tome, kod njih se primena leka Telmipres Plus ne preporučuje.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Kao i kod drugih vazodilatatora, posebnu pažnju treba obratiti kod pacijenata sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili opstruktivne hipertrofične kardiomiopatije.

Metabolički i endokrini efekti

Terapija tiazidima može da poremeti toleranciju glukoze, dok se kod dijabetičara na insulinu ili terapiji antidijabeticima prilikom primene telmisartana može javiti hipoglikemija. Zbog toga je kod ovih pacijenata potrebno pratiti koncentraciju glukoze u krvi; kada je indikovano, može biti potrebno prilagođavanje doze insulina ili oralnih hipoglikemika. Latentni *diabetes mellitus* može se manifestovati tokom terapije tiazidima. Povećanje nivoa holesterola i triglicerida je povezano sa terapijom tiazidnim diureticima; međutim, pri dozi od 12,5 mg koja se nalazi u leku Telmipres Plus, zabeleženi su minimalni efekti ili odsustvo efekata. Može doći do pojave hiperurikemije ili precipitacije manifestnog gihta kod pojedinih pacijenata lečenih tiazidima.

Disbalans elektrolita

Kao i kod svakog pacijenta koji se leči diureticima, u odgovarajućim intervalima treba kontrolisati elektrolite u serumu.

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu uzrokovati disbalans tečnosti ili elektrolita (uključujući hipokalemiju, hiponatremiju i hipohloremijsku alkalozu). Znaci koji upozoravaju na disbalans tečnosti ili elektrolita su: suvoća usta, žeđ, astenija, letargija, pospanost, uznemirenost, bol ili grčevi u mišićima, zamor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji kao što su mučnina ili povraćanje (videti odeljak 4.8).

- Hipokalemija

Iako se hipokalemija može pojaviti usled primene tiazidnih diuretika, istovremena terapija telmisartanom može smanjiti hipokalemiju izazvanu diureticima. Rizik od hipokalemije je veći kod pacijenata sa cirozom jetre, kod pacijenata sa pojačanom diurezom, kod pacijenata koji nemaju adekvatan oralni unos elektrolita, kao i kod pacijenata koji istovremeno primaju i kortikosteroide ili adrenokortikotropni hormon (ACTH) (videti odeljak 4.5).

- Hiperkalemija

Nasuprot tome, usled antagonizma na receptoru za angiotenzin II (AT₁) izazvan telmisartanom, može doći do pojave hiperkalemije.

Iako klinički značajna hiperkalemija nije zabeležena pri primeni leka Telmipres Plus, u faktore rizika za razvoj hiperkalemije spadaju bubrežna insuficijencija i/ili srčana insuficijencija, kao i *diabetes mellitus*. Zbog toga je potreban oprez ako se tokom terapije lekom Telmipres Plus koriste diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so koje sadrže kalijum (videti odeljak 4.5).

- Hiponatremija i hipohloremična alkalozna

Ne postoje dokazi da lek Telmipres Plus smanjuje ili sprečava hiponatremiju izazvanu diureticima. Deficit hlorida je obično blag i obično ne zahteva lečenje.

- Hiperkalcemija

Tiazidi mogu da smanje ekskreciju kalcijuma urinom i dovedu do povremenog i blagog povećanja kalcijuma u serumu bez prisustva poznatih poremećaja metabolizma kalcijuma. Izražena hiperkalcemija može biti znak prikrivenog hiperparatireoidizma. Primenu tiazida treba obustaviti pre ispitivanja funkcije paratireoidne žlezde.

- Hipomagnezemija

Pokazalo se da tiazidi povećavaju ekskreciju magnezijuma urinom, što može da dovede do hipomagnezemije (videti odeljak 4.5).

Etničke razlike

Kao i kod drugih antagonista receptora angiotenzina II, telmisartan je izgleda manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod ljudi crne rase nego kod ljudi koji nisu crne rase, verovatno zbog veće prevalencije stanja niskog nivoa renina kod populacije crne rase sa hipertenzijom.

Ostalo

Kao što je slučaj i sa svim drugim antihipertenzivnim lekovima, prekomerno smanjenje krvnog pritiska kod pacijenata sa ishemijskom kardiomiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću, može da dovede do infarkta miokarda ili moždanog udara.

Opšte napomene

Reakcije preosetljivosti na hidrohlorotiazid mogu se javiti kod pacijenata sa anamnezom alergija ili bronhijalne astme i kod pacijenata bez anamneze alergija ili bronhijalne astme, ali su verovatnije kod pacijenata sa takvom anamnezom.

Aktiviranje ili egzacerbacija sistemskog lupusa eritematozusa zabeleženo je kod primene tiazidnih diuretika, uključujući hidrohlorotiazid.

Prilikom primene tiazidnih diuretika prijavljene su reakcije fotosenzitivnosti (videti odeljak 4.8). Ako tokom terapije dođe do pojave reakcije fotosenzitivnosti, preporučuje se prekid lečenja. Ako je neophodna ponovna primena diuretika, preporučuje se zaštita delova izloženih suncu ili veštačkom UVA zračenju.

Akutna miopija i glaukom zatvorenog ugla

Hidrohlorotiazid je sulfonamid, koji može da izazove idiosinkratsku reakciju, što može da dovede do prolazne akutne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida ili bol u očima i obično se javljaju unutar nekoliko sati do nedelja od početka primene telmisartan/hidrohlorotiazida. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna terapija je prekid primene hidrohlorotiazida što je pre moguće. Potrebno je razmotriti potrebu brzog medicinskog ili hirurškog lečenja ukoliko se očni pritisak ne normalizuje. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu biti alergija na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

Nemelanomski karcinom kože

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC-a.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Litijum

Reverzibilni porast koncentracija litijuma u serumu zabeležen je tokom istovremene primene litijuma i ACE inhibitora. Retki slučajevi su takođe zabeleženi sa antagonistima receptora angiotenzin II (uključujući telmisartan/hidrohlortiazid). Istovremena primena litijuma i leka Telmipres Plus se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ukoliko je neophodna primena ove kombinacije, preporučuje se pažljivo praćenje serumske koncentracije litijuma.

Lekovi povezani sa gubitkom kalijuma i hipokalemijom (npr. drugi kaliuretični diuretici, laksativi, kortikosteroidi, ACTH, amfotericin, karbenoksolon, penicilin G natrijum, salicilna kiselina i derivati) Ako se ovi lekovi propisuju istovremeno sa telmisartan/hidrohlortiazidom, savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi. Ovi lekovi mogu da potenciraju uticaj hidrohlortiazida na koncentraciju kalijuma u serumu (videti odeljak 4.4).

Lekovi koji mogu povećati koncentraciju kalijuma ili indukovati hiperkalemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma, zamene za so koje sadrže kalijum, ciklosporin ili drugi lekovi kao što je heparin-natrijum) Ako se ovi lekovi propisuju istovremeno sa telmisartan/hidrohlortiazidom, savetuje se praćenje koncentracije kalijuma u plazmi. Na osnovu iskustva sa primenom drugih lekova koji slabe sistem renin-angiotenzin, istovremena primena prethodno navedenih lekova može dovesti do povećanja koncentracije kalijuma u serumu, pa se iz tog razloga ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

Lekovi na koje utiču poremećaji kalijuma u serumu

Preporučuje se periodično praćenje koncentracije kalijuma u serumu i EKG kada se lek Telmipres Plus primenjuje sa lekovima na koje utiču poremećaji kalijuma u serumu (npr. glikozidi digitalisa, antiaritmici) i sledećim lekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes* (uključujući neke antiaritmike), sa hipokalemijom kao predisponirajućim faktorom za *torsades de pointes*:

- antiaritmici klase Ia (npr. hinidin, hidrohininid, dizopiramid)
- antiaritmici klase III (npr. amjodaron, sotalol, dofetedil, ibutilid)
- neki antipsihotici (npr. tioridazin, hlorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, cijamemazin, sulpirid, sultoprid, amisulprid, tiapirid, pimoqid, haloperidol, droperidol)
- drugi lekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, terfenadin, vinkamin i.v.).

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija ili hipomagnezemija indukovana tiazidima pogoduju nastanku aritmija uzrokovanih digitalisom (videti odeljak 4.4).

Digoksin

Prilikom istovremene primene digoksina i telmisartana, zabeležen je porast medijane koncentracije digoksina u plazmi (49%) i koncentracije tokom intervala doziranja (20%). Prilikom započinjanja terapije, prilagođavanja doze ili prekida terapije telmisartanom, potrebno je pratiti koncentraciju digoksina i voditi računa da ostane u terapijskim okvirima.

Drugi antihipertenzivni lekovi

Telmisartan može da poveća hipotenzivno dejstvo drugih antihipertenzivnih lekova.

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) kombinovanom primenom ACE-inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i oslabljena

funkcija bubrega (uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa slučajevima u kojima se koristi samo jedan lek koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Antidijabetesni lekovi (lekovi za oralnu primenu i insulin)

Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetesnih lekova (videti odeljak 4.4).

Metformin

Metformin treba koristiti sa oprezom: postoji rizik od razvoja laktatne acidoze indukovane funkcionalnom bubrežnom insuficijencijom kada se daje istovremeno sa hidrohloriazidom.

Holestiramin i holestipol smole

Resorpcija hidrohloriazida je smanjena u prisustvu smola za anjonsku izmenu.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL)

NSAIL-i (tj. acetilsalicilna kiselina u antiinflamatornom doznom režimu, inhibitori COX-2 i neselektivni NSAIL) mogu da smanje diuretična, natriuretična i antihipertenzivna dejstva tiazidnih diuretika i antihipertenzivna dejstva antagonista receptora angiotenzina II.

Kod pojedinih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili starije osobe sa kompromitovanom funkcijom bubrega) istovremena primena antagonista receptora angiotenzina II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može da dovede do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i mogućnost nastanka akutne bubrežne insuficijencije, koja je obično reverzibilna. Prema tome, ovu kombinaciju treba primenjivati oprezno, posebno kod starijih osoba. Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba razmotriti potrebu za praćenjem bubrežne funkcije po uvođenju istovremene terapije i periodično posle toga.

U jednoj studiji istovremena primena telmisartana i ramiprila dovela je do povećanja do 2,5 puta u PIK_{0-24} i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog zapažanja nije poznat.

Presorni amini (npr. noradrenalin)

Dejstvo presornih amina može biti smanjeno.

Nedepolarizujućí relaksansi skeletnih mišića (npr. tubokurarin)

Hidrohloriazid može da pojača dejstvo nedepolarizujućih relaksanasa skeletnog mišića.

Lekovi koji se primenjuju u terapiji gihta (npr. probenecid, sulfipirazon i alopurinol)

Može biti neophodno podešavanje doze urikozuričnih lekova s obzirom na to da hidrohloriazid može povećati koncentraciju mokraćne kiseline u serumu. Povećanje doze probenecida ili sulfipirazona može biti neophodno. Istovremena primena tiazida može da poveća incidencu reakcija preosetljivosti na alopurinol.

Kalcijumove soli

Tiazidni diuretici mogu da povećaju koncentraciju kalcijuma u serumu usled smanjene ekskrecije. Ako se moraju propisati preparati kalcijuma ili lekovi koji štede kalcijum (npr. terapija vitaminom D) potrebno je pratiti koncentracije kalcijuma u serumu i u skladu sa tim prilagoditi dozu kalcijuma.

Beta-blokatori i diazoksid

Hiperglikemijsko dejstvo beta-blokatora i diazoksida može biti pojačano tiazidima.

Antiholinergički lekovi (npr. atropin, biperiden) mogu da povećaju bioraspoloživost diuretika tiazidnog tipa tako što smanjuju gastrointestinalnu pokretljivost i brzinu pražnjenja želuca.

Amantadin

Tiazidi mogu da povećaju rizik od neželjenih dejstava izazvanih amantadinom.

Citotoksični lekovi (npr. ciklofosamid, metotreksat)

Tiazidi mogu da smanje bubrežnu ekskreciju citotoksičnih lekova i da pojačaju njihovo mijelosupresivno dejstvo.

Na osnovu njihovih farmakoloških osobina, može se očekivati da sledeći lekovi mogu potencirati hipotenzivno dejstvo svih antihipertenzivnih lekova, uključujući telmisartan: baklofen, amifostin. Osim toga, ortostatska hipotenzija može se pogoršati uzimanjem alkohola, barbiturata, narkotika ili antidepresiva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne preporučuje se primena antagonista receptora angiotenzina II tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena antagonista receptora angiotenzina II kontraindikovana je tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Ne postoje adekvatni podaci o primeni telmisartan/hidrohlortiazida tokom trudnoće. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Epidemiološki podaci vezani za teratogeni rizik nakon izlaganja ACE inhibitorima tokom prvog trimestra trudnoće, nisu definitivni; ipak, malo povećanje rizika se ne može isključiti. Pošto ne postoje kontrolisani epidemiološki podaci o riziku vezanom za antagoniste receptora angiotenzina II, slični rizici postoje za ovu grupu lekova. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu antihipertenzivnu terapiju sa potvrđenim bezbednosnim profilom za primenu u trudnoći, osim ako se terapija antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnom. Kada se trudnoća potvrdi, terapiju antagonistima receptora angiotenzina II treba odmah prekinuti i ako je potrebno, treba otpočeti drugu terapiju.

Poznato je da izloženost antagonistima receptora angiotenzina II tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće indukuje fetotoksičnost kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidroamnion, usporeno okoštavanje kostiju lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti antagonistima receptora angiotenzina II od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i razvoja lobanje. Odojčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Postoji ograničeno iskustvo sa hidrohlortiazidom tokom trudnoće, naročito tokom prvog trimestra. Studije na životinjama nisu pružile dovoljno podataka. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može da ugrozi fetoplacentalnu perfuziju i time prouzrokovati fetalna i neonatalna dejstva kao što su ikterus, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija. Hidrohlortiazid se ne sme primenjivati kod gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog volumena plazme i hipoperfuzije placente, bez korisnog efekta na tok bolesti. Hidrohlortiazid se ne sme primenjivati u esencijalnoj hipertenziji kod trudnica, osim u retkim slučajevima kada se druga terapija ne može primeniti.

Dojenje

Budući da nema informacija o upotrebi telmisartan/hidrohlortiazida u periodu dojenja, ovaj lek se ne preporučuje u tom periodu i prednost se daje drugim lekovima koji imaju bolji bezbednosni profil tokom dojenja, posebno kada se doji novorođenče ili prevremeno rođeno dete.

Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mleko u malim količinama. Visoke doze tiazida koje izazivaju intenzivnu diurezu mogu da inhibiraju stvaranje mleka. Primena hidrohlortiazida se ne preporučuje tokom dojenja. Ako se hidrohlortiazid primenjuje tokom dojenja, trebalo bi primeniti najmanju moguću dozu.

Plodnost

U pretkliničkim ispitivanjima, nije primećen uticaj telmisartana i hidrohlortiazida na plodnost kod muškaraca i žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Telmipres Plus može uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kod uzimanja ovog leka mogu se povremeno pojaviti vrtoglavica ili pospanost.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljeno neželjeno dejstvo je ošamućenost. Ozbiljan angioedem se retko može javiti ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).

Ukupna incidenca neželjenih događaja prijavljenih pri primeni telmisartan/ hidrohlortiazida je uporediva sa incidencom neželjenih događaja pri primeni telmisartana, na osnovu rezultata randomizovane kontrolisane kliničke studije, u koju je bilo uključeno 1471 pacijenata randomizovanih da primaju telmisartan plus hidrohlortiazid (835) ili samo telmisartan (636). Uticaj doza na ispoljavanje neželjenih dejstava nije utvrđena a nije pokazana ni korelacija sa polom, starošću ili rasom pacijenata.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama i one koje se češće javljaju pri primeni kombinacije telmisartan plus hidrohlortiazid u odnosu na placebo ($p \leq 0,05$), prikazane su u nastavku, prema klasi sistema oragana. Neželjene reakcije za koje se zna da se javljaju sa svakom komponentom pojedinačno, ali nisu primećene u kliničkim ispitivanjima, mogu se javiti tokom terapije lekom Telmipres Plus.

Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti koristeći sledeću konvenciju: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svakog organskog sistema, neželjena dejstva se navode prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije	
Retko	bronhitis, faringitis i sinuzitis
Poremećaji imunskog sistema	
Retko	egzacerbacija ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa ¹
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	hipokalemija
Retko	hiperurikemija, hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	
Povremeno	anksioznost

Retko	depresija
Poremećaji nervnog sistema	
Često	ošamućenost
Povremeno	sinkopa, parestezije
Retko	nesanica, poremećaji spavanja
Poremećaji oka	
Retko	poremećaj vida, zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno	vertigo
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	tahikardija, aritmije
Vaskularni poremećaji	
Povremeno	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	dispneja
Retko	respiratorni distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
Gastrointestinalni poremećaji	
Povremeno	dijareja, suva usta, flatulencija
Retko	abdominalni bol, konstipacija, dispepsija, povraćanje, gastritis
Hepatobilijarni poremećaji	
Retko	abnormalna funkcija jetre/poremećaj funkcije jetre ²
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Retko	angioedem (sa mogućim smrtnim ishodom), eritem, pruritis, osip, hiperhidroza, urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Povremeno	bol u leđima, mišićni spazam, mialgija
Retko	artralgija, grčevi u mišićima, bol u ekstremitetima
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno	erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	bol u grudima
Retko	simptomi slični gripu, bol
Ispitivanja	
Povremeno	povećane <u>koncentracije</u> mokraćne kiseline u krvi
Retko	povećane vrednosti kreatinina, kreatin fosfokinaze (CPK) i enzima jetre u krvi

¹ na osnovu postmarketinškog iskustva

² za dodatne informacije pogledati odeljak “Opis pojedinih neželjenih reakcija”

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama

Neželjene reakcije prethodno prijavljene sa jednom od pojedinačnih komponenti, mogu biti potencijalne neželjene reakcije leka Telmipres Plus, čak i ukoliko nisu zabeležene u kliničkim ispitivanjima ovog leka.

Telmisartan

Neželjene reakcije su se pojavile sa istom učestalošću kod pacijenata koji su primali placebo i telmisartan.

Ukupna incidenca neželjenih reakcija prijavljenih sa telmisartanom (41,4%) je obično bila uporediva sa placebo (43,9%), u placebo kontrolisanim ispitivanjima. Sledeće neželjene reakcije navedene u tabeli u nastavku su prikupljene iz svih kliničkih ispitivanja sa hipertenzivnim pacijentima lečenih telmisartanom, ili sa pacijentima starosti 50 godina i starijim, sa visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Infekcije i infestacije	
Povremeno	infekcije gornjih disajnih puteva, infekcije mokraćnog sistema uključujući cistitis
Retko	sepsa uključujući smrtnim ishod ³
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Povremeno	anemija
Retko	eozinofilija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	
Retko	preosetljivost, anafilaktičke reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremeno	hiperkalemija
Retko	hipoglikemija (kod dijabetičara)
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	bradikardija
Poremećaji nervnog sistema	
Retko	nesanica
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	kašalj
Veoma retko	intersticijalna bolest pluća ³
Gastrointestinalni poremećaji	
Retko	nelagodnost u želucu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Retko	ekcem, izbijanje kožnih promena izazvane lekom, izbijanje kožnih promena izazvane toksičnim dejstvom leka
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Retko	artroza, bol u tetivama
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Povremeno	oštećenje funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Povremeno	astenija
Ispitivanja	
Retko	smanjenje nivoa hemoglobina

³za dodatne informacije pogledati odeljak “*Opis pojedinih neželjenih reakcija*”

Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid može da prouzrokuje ili pogorša hipovolemiju što može da dovede do disbalansa elektrolita (videti odeljak 4.4).

Neželjene reakcije nepoznate učestalosti prijavljene tokom primene hidrohlortiazida pojedinačno, uključuju:

Infekcije i infestacije	
Nepoznate učestalosti	sijaloadenitis
Neoplazme- benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznate učestalosti	nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Nepoznate učestalosti	aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza
Retko	trombocitopenija (ponekad sa purpustom)

Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznate učestalosti	anafilaktičke reakcije, preosetljivost
Endokrini poremećaji	
Nepoznate učestalosti	neadekvatna kontrola šećerne bolesti
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	hipomagnezija
Retko	hiperkalcemija
Veoma retko	hipohloremijska alkalozna
Nepoznate učestalosti	anoreksija, smanjen apetit, disbalans elektolita, hiperholesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija
Psihijatrijski poremećaji	
Nepoznate učestalosti	uznemirenost
Poremećaji nervnog sistema	
Retko	glavobolja
Nepoznate učestalosti	ošamućenost
Poremećaji oka	
Nepoznate učestalosti	ksantopsija, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog ugla
Vaskularni poremećaji	
Nepoznate učestalosti	nekrotizirajući vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina
Nepoznate učestalosti	pankreatitis, nelagodnost u želucu
Hepatobilijarni poremećaji	
Nepoznate učestalosti	hepatocelularna žutica, holestatska žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznate učestalosti	sindrom sličan lupusu, fotosenzitivne reakcije, vaskulitis kože, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Nepoznate učestalosti	Slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Nepoznate učestalosti	intersticijalni nefritis, disfunkcija bubrega, glikozurija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Nepoznate učestalosti	Pireksija
Ispitivanja	
Nepoznate učestalosti	povećani trigliceridi

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Abnormalna funkcija jetre/poremećaj funkcije jetre

Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre/poremećaja rada jetre iz postmarketinškog praćenja se dogodila kod pacijenata japanskog porekla. Pacijenti japanske populacije su imali veću tendenciju ka ispoljavanju ovih neželjenih dejstava.

Sepsa

U studiji PRoFESS, primena telmisartana je u poređenju sa placebom dovela do povećane incidence sepe. Ovaj događaj može da bude slučajni nalaz ili povezan sa trenutno nepoznatim mehanizmom nastanka (takođe videti odeljak 5.1).

Intersticijalna bolest pluća

Slučajevi intersticijalne bolesti pluća prijavljeni tokom postmarketinškog praćenja bili su vremenski povezani sa uzimanjem telmisartana. Međutim, uzročno-posledična veza nije ustanovljena.

Nemelanomski karcinom kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Dostupni su samo ograničeni podaci kada je u pitanju predoziranje telmisartanom kod ljudi. Stepem do kog se hidrohloriazid uklanja hemodijalizom nije utvrđen.

Simptomi

Najizraženije manifestacije predoziranja telmisartanom su hipotenzija i tahikardija; takođe su prijavljeni bradikardija, ošamućenost, povraćanje, povećanje serumskog kreatinina i akutna bubrežna insuficijencija. Predoziranje hidrohloriazidom je povezano sa elektrolitnim disbalansom (hipokalemija, hipohloremija) i hipovolemijom koja nastaje zbog prekomerne diureze. Najčešći znaci i simptomi predoziranja su mučnina i pospanost. Hipokalemija može da dovede do grčeva mišića i/ili izražene aritmije prilikom istovremene primene glikozida digitalisa ili određenih antiaritmika.

Terapija

Telmisartan se ne uklanja hemodijalizom. Stanje pacijenta treba pažljivo pratiti, a terapija treba da bude simptomatska i suportivna. Zbrinjavanje zavisi od vremena proteklog od unošenja leka i težine simptoma. Preporučene mere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranje želuca. Aktivni ugalj može biti koristan u terapiji predoziranja. Treba često pratiti elektrolite i kreatinin u serumu. Ukoliko dođe do pojave hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj i trenutno nadoknaditi tečnost i elektrolite.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem, antagonisti receptora angiotenzina II i diuretici

ATC šifra: C09DA07

Telmipres Plus je kombinacija antagonista receptora angiotenzina II, telmisartana i tiazidnog diuretika, hidrohloriazida. Kombinacija ovih sastojaka ima aditivno antihipertenzivno dejstvo, smanjujući krvni pritisak u većem stepenu nego bilo koja od ovih komponenata primenjena pojedinačno. Telmipres Plus

primenjen jednom dnevno, u rasponu terapijskih doza dovodi do delotvornog i ujednačenog smanjenja krvnog pritiska.

Mehanizam dejstva

Telmisartan je specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁), aktivan nakon oralne primene. Telmisartan sa visokim afinitetom istiskuje angiotenzin II sa njegovog mesta vezivanja na receptoru podtipa AT₁, koji je odgovoran za poznata dejstva angiotenzina II. Telmisartan ne ispoljava bilo koju parcijalnu agonističku aktivnost na AT₁ receptorima. Telmisartan se selektivno vezuje za 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, kao ni efekat njihove moguće prekomerne stimulacije angiotenzinom II, čije nivoe povećava telmisartan. Nivoi aldosterona u plazmi su smanjeni pod dejstvom telmisartana. Telmisartan ne inhibira renin u plazmi čoveka, niti blokira jonske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertujući enzim (kininaza II), enzim koji razgrađuje i bradikinin. Prema tome, ne očekuje se da potencira neželjene događaje koji su posredovani bradikininom.

Doza od 80 mg telmisartana, primenjena kod zdravih dobrovoljaca, skoro u potpunosti inhibira porast krvnog pritiska izazvan angiotenzinom II. Inhibitorno dejstvo se održava tokom 24 sata, a ostaje merljivo do 48 sati.

Hidrohloriazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog dejstva tiazidnih diuretika nije u potpunosti razjašnjen. Tiazidi deluju na mehanizam reapsorpcije elektrolita u bubrežnim tubulima čime se direktno povećava ekskrecija natrijuma i hlorida u približno jednakim količinama. Diuretičko dejstvo hidrohloriazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava lučenje aldosterona sa posledičnim povećanjem gubitka kalijuma i bikarbonata urinom, kao i smanjenjem kalijuma u serumu. Verovatno preko blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, istovremena primena telmisartana ima tendenciju da smanji gubitak kalijuma koji je povezan sa ovim diuretikom. Sa hidrohloriazidom, početak diureze se javlja u roku od 2 sata, a maksimalno dejstvo se javlja za oko 4 sata, dok dejstvo traje približno 6-12 sati.

Klinička efikasnost i bezbednost

Terapija esencijalne hipertenzije

Posle prve doze telmisartana, antihipertenzivna aktivnost postepeno postaje vidljiva u roku od 3 sata. Maksimalno smanjenje krvnog pritiska se obično postiže 4-8 nedelja po započinjanju terapije i održava se tokom dugotrajne terapije. Antihipertenzivno dejstvo se održava neprekidno tokom 24 sata nakon uzimanja doze i uključuje poslednja 4 sata pre naredne doze, kao što je pokazano merenjima krvnog pritiska u ambulantnim uslovima. Ovo je potvrđeno merenjima u trenutku maksimalnog dejstva i neposredno pre primene naredne doze (odnosi minimalnih i maksimalnih vrednosti su stalno bili iznad 80% posle doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebo kontrolisanim kliničkim studijama).

Kod pacijenata sa hipertenzijom telmisartan smanjuje i sistolni i dijastolni krvni pritisak, ne utičući na brzinu pulsa. Antihipertenzivna efikasnost telmisartana je uporediva sa onom kod lekova koji predstavljaju druge klase antihipertenzivnih lekova (što je pokazano u kliničkim studijama koje su poredile telmisartan sa amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidrohloriazidom i lizinoprilom).

Po naglom prekidu terapije telmisartanom, krvni pritisak se postepeno vraća na vrednosti pre terapije tokom perioda od nekoliko dana, bez dokaza o povratnoj (engl. *rebound*) hipertenziji.

Incidenca suvog kašlja bila je značajno niža kod pacijenata lečenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima u kliničkim studijama u kojima su direktno poredene ove dve vrste antihipertenzivne terapije.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

Studija ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) poredila je dejstva telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode kod 25620 pacijenata starosti 55 ili više godina sa anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA, periferne arterijske bolesti ili *diabetes mellitus*-a tip 2 sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija leve komore, makro- ili mikroalbuminurija), što predstavlja populaciju sa rizikom za pojavu kardiovaskularnih događaja.

Pacijenti su randomizovani u jednu od tri sledeće terapijske grupe: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ili kombinacija telmisartana 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) i praćeni su sa srednjim trajanjem opservacije od 4,5 godine.

Telmisartan je pokazao slično dejstvo kao i ramipril u smanjivanju primarnog kombinovanog parametra praćenja koga su činili kardiovaskularna smrt, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog kongestivne srčane insuficijencije. Incidenca primarnog parametra praćenja bila je slična za grupe koje su primale telmisartan (16,7 %) i ramipril (16,5 %). Odnos rizika za telmisartan u odnosu na ramipril iznosio je 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10; p (neinferiornost) = 0,0019 na granici od 1,13). Stopa mortaliteta zbog svih uzroka bila je 11,6 % kod pacijenata lećenih telmisartanom i 11,8 % kod pacijenata lećenih ramiprilom.

Pokazano je da je telmisartan slične efikasnosti kao i ramipril u prethodno definisanom sekundarnom parametru praćenja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda [0,99 (97,5 % CI 0,90 - 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], koji je bio primarni parametar praćenja u referentnoj studiji HOPE (engl. *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) koja je ispitivala dejstvo ramiprila u odnosu na placebo.

U studiji TRANSCEND, koja je imala slične kriterijume za uključivanje kao i studija ONTARGET, pacijenti koji nisu podnosili ACE inhibitore su randomizovani na telmisartan 80 mg (n=2954) ili placebo (n=2972), oba davana uz standardnu terapiju. Srednje trajanje praćenja je bilo 4 godine i 8 meseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenci primarnog kombinovanog parametra praćenja (kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda ili hospitalizacija zbog kongestivne srčane insuficijencije) [15,7 % u grupi koja je primala telmisartan i 17,0 % u grupi koja je primala placebo sa odnosom rizika 0,92 (95 % CI 0,81 - 1,05; p = 0,22)]. Dokazana je korist od terapije telmisartanom u poređenju sa placebo u prethodno definisanom sekundarnom kombinovanom parametru praćenja koji je uključivao kardiovaskularnu smrt, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda [0,87 (95 % CI 0,76 - 1,00; p = 0,048)]. Nije bilo dokaza za korist terapije u smislu kardiovaskularnog mortaliteta (odnos rizika 1,03, 95 % CI 0,85 - 1,24).

Dve velike, randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivale su upotrebu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili *diabetes mellitus-om* tip 2 sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa. Za detaljnije informacije videti prethodni tekst pod naslovom „Prevenција kardiovaskularnih bolesti“.

VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa *diabetes mellitus-om* tip 2 i dijabetesnom nefropatijom. Ove studije su pokazale da nema značajno korisnog dejstva na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije, u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na to da su njihova farmakodinamska svojstva slična, ovi nalazi su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za testiranje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa *diabetes mellitus-om* tip 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili obe bolesti zajedno. Studija je prevremeno prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili numerički učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) češće su prijavljivani u grupi koja je primala aliskiren, nego u grupi koja je primala placebo.

Kašalj i angioedem su ređe prijavljivani kod pacijenata lećenih telmisartanom, nego kod pacijenata koji su primali ramipril, dok je hipotenzija češće prijavljivana sa telmisartanom.

Kombinovanje telmisartana sa ramiprilom nije donosilo dodatnu korist u odnosu na monoterapiju ramiprilom ili telmisartanom. Kardiovaskularni mortalitet i mortalitet zbog svih uzroka su bili numerički veći tokom kombinovane terapije. Uz to, zabeležena je i značajno veća incidenca hiperkalemije, bubrežne insuficijencije, hipotenzije i sinkope u grupi koja je primala kombinovanu terapiju. Prema tome, upotreba kombinacije telmisartana i ramiprila se u ovoj populaciji ne preporučuje.

U studiji PRoFESS (engl. *Prevention Regiment For Effectively avoiding Second Strokes*) kod pacijenata starosti 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabeležena je povećana incidenca sepse u grupi koja je primala telmisartan u odnosu na placebo, 0,70% u odnosu na 0,49% [relativni rizik (RR) 1,43 (95% interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*, CI) 1,00 – 2,06)]; incidenca slučajeva sepse sa smrtnim ishodom je bila veća kod pacijenata koji su primali telmisartan (0,33%) u odnosu na pacijente koji su primali placebo (0,16%) [RR 2,07 (95% interval pouzdanosti 1,14– 3,76)]. Primećena povećana učestalost pojave sepse povezane sa primenom telmisartana može da bude ili slučajni nalaz ili povezana sa trenutno nepoznatim mehanizmom nastanka.

Epidemiološke studije su pokazale da dugotrajno lečenje hidrohloriazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Efekti fiksne doze kombinacije telmisartana/hidrohloriazida na mortalitet i kardiovaskularni morbiditet trenutno nisu poznati.

Nemelanomski karcinom kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohloriazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohloriazida ($\geq 50\,000$ mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim odnosom šansi (OR) od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohloriazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohloriazida ($\sim 25\,000$ mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (takođe videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja telmisartan/hidrohloriazida u svim podgrupama pedijatrijske populacije u hipertenziji (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Izgleda da istovremena primena hidrohloriazida i telmisartana nema uticaja na farmakokinetiku bilo koju od ove dve supstance kod zdravih ispitanika.

Resorpcija

Telmisartan: Nakon oralne primene, maksimalne koncentracije telmisartana dostižu se za 0,5–1,5 h nakon uzimanja leka. Apsolutna bioraspoloživost telmisartana u dozi od 40 mg iznosila je 42%, a sa dozom od 160 mg 58%. Hrana blago smanjuje bioraspoloživost telmisartana sa smanjenjem površine ispod krive koncentracije u plazmi u odnosu na vreme (PIK) od oko 6% sa dozom od 40 mg i oko 19% nakon doze od 160 mg. U roku od 3 sata nakon primene, koncentracije u plazmi su slične, bilo da je telmisartan uzet bez hrane ili sa hranom. Ne očekuje se da malo smanjenje PIK izazove smanjenje terapijske efikasnosti. Telmisartan se ne akumulira u značajnoj meri u plazmi prilikom ponovljenih primena.

Hidrohlortiazid: Nakon oralne primene telmisartana/hidrohlortiazida, maksimalne koncentracije hidrohlortiazida dostižu se nakon otprilike 1 - 3 sata nakon uzimanja leka. Na osnovu kumulativne renalne ekskrecije hidrohlortiazida, apsolutna bioraspoloživost bila je oko 60%.

Distribucija

Telmisartan je u velikoj meri vezan za proteine plazme (>99,5%) uglavnom za albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein. Prividni volumen distribucije telmisartana je približno 500 litara, što ukazuje na dodatno vezivanje u tkivima.

Vezivanje hidrohlortiazida za proteine plazme iznosi 68% i njegov prividni volumen distribucije je 0,83 – 1,14 L/kg.

Biotransformacija

Telmisartan se metaboliše konjugacijom, formirajući farmakološki neaktivan acilglukuronid. Glukuronid osnovnog jedinjenja je jedini metabolit koji je identifikovan kod čoveka. Posle pojedinačne doze ¹⁴C-obeleganog telmisartana ovaj glukuronid predstavlja približno 11% izmerene radioaktivnosti u plazmi. Izoenzimi citohroma P-450 nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidrohlortiazid se ne metaboliše kod čoveka.

Eliminacija

Telmisartan: Nakon intravenske ili oralne primene ¹⁴C-obeleganog telmisartana, veći deo primenjene doze (>97%) eliminisan je preko fecesa, bilijarnom ekskrecijom. U urinu su nađene samo minimalne količine. Ukupna vrednost klirensa telmisartana iz plazme nakon oralne primene iznosi >1500 mL/min. Terminalno poluvreme eliminacije iznosi >20 sati.

Hidrohlortiazid se skoro u potpunosti izlučuje urinom kao nepromenjeni lek. Oko 60% oralne doze eliminiše se u roku od 48 sati. Bubrežni klirens iznosi oko 250 – 300 mL/min. Terminalno poluvreme eliminacije hidrohlortiazida iznosi 10 – 15 sati.

Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika oralno primenjenog telmisartana je nelinearna u dozama od 20-160 mg sa više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C_{max} i PIK) sa povećanjem doze.

Hidrohlortiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Starije osobe

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

Pol

Koncentracije telmisartana u plazmi su obično 2-3 puta veće kod žena nego kod muškaraca. U kliničkim ispitivanjima međutim, nisu zabeležena značajna povećanja u odgovoru krvnog pritiska ili incidenci ortostatske hipotenzije kod žena. Nije potrebno podešavanje doze. Zabeležen je trend većih koncentracija hidrohlortiazida u plazmi kod žena nego kod muškaraca. Ovaj nalaz se ne smatra klinički relevantnim.

Oštećenje funkcije bubrega

Renalna ekskrecija ne doprinosi klirensu telmisartana. Na osnovu skromnog iskustva kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 – 60 mL/min, srednja vrednost oko 50 mL/min), nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. Telmisartan se ne uklanja iz krvi hemodijalizom. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega brzina eliminacije hidrohlortiazida je smanjena. U tipičnoj studiji kod pacijenata sa srednjom vrednošću klirensa kreatinina od 90 mL/min, poluvreme eliminacije hidrohlortiazida bilo je produženo. Kod pacijenata bez bubrežne funkcije, poluvreme eliminacije je oko 34 sata.

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetičke studije kod pacijenata sa oštećenje funkcije jetre pokazale su povećanje apsolutne bioraspoloživosti do skoro 100%. Poluvreme eliminacije nije izmenjeno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U pretkliničkim ispitivanjima bezbednosti, sprovednim sa istovremenom primenom telmisartana i hidrohlorotiazida kod normotenzivnih pacova i pasa, doze koje su dovodile do izloženosti uporedive sa onim u kliničkom terapijskom rasponu, nisu prouzrokovale dodatna zapažanja koja već nisu bila primećena pri primeni svake od supstanci pojedinačno. Ne čini se da su primećeni toksikološki nalazi relevantni za terapijsku upotrebu kod ljudi.

Toksikološki nalazi koji su dobro poznati i iz pretkliničkih studija sa inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima i sa antagonistima receptora angiotenzina II bili su: smanjenje vrednosti parametara crvenih krvnih zrnaca (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), promene u hemodinamici bubrega (povećane vrednosti azota iz ureje i kreatinina u krvi), povećana aktivnost renina u plazmi, hipertrofija/hiperplazija jukstaklomerularnih ćelija i oštećenje sluznice želuca. Želudačne lezije su mogle biti sprečene/ublažene oralnim davanjem rastvora natrijum-hlorida i grupnim smeštanjem životinja. Kod pasa su uočene dilatacija i atrofija bubrežnih tubula. Ovi nalazi se smatraju posledicom farmakološke aktivnosti telmisartana.

Ne postoji jasan dokaz o teratogenom dejstvu, međutim, pri toksičnim dozama telmisartana, primećeno je dejstvo na postnatalni razvoj mladunaca, kao što su mala telesna masa i odloženo otvaranje očiju.

Telmisartan nije pokazao dokaze mutagenosti i relevantne klastogene aktivnosti u *in vitro* ispitivanjima, a nema ni dokaza o kancerogenosti kod pacova i miševa. Ispitivanja sa hidrohlorotiazidom su pokazala nepouzdana dokaza o genotoksičnom ili kancerogenom dejstvu na nekim eksperimentalnim modelima. Međutim, obimno iskustvo sa primenom hidrohlorotiazida kod ljudi nije pokazalo vezu između upotrebe ovog leka i povećane pojave neoplazmi.

Za fetotoksični potencijal kombinacije telmisartan/hidrohlorotiazid videti odeljak 4.6.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol
Celuloza, mikrokristalna
Povidon
Natrijum skrobglikolat (tip A)
Magnezijum-stearat
Kalijum-hidroksid
Meglumin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister koji sadrži 14 tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 blistera od po 14 tableta (ukupno 28 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima

7. NOSILAC DOZVOLE

ADOC D.O.O. BEOGRAD, Beograd, Milorada Jovanovića 11

8. BROJ (EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Telmipres Plus, tablete, 28 x (80 mg/12,5 mg): 515-01-01694-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 06.10.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.03.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2020.