

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Osan Plus 80 mg / 12,5 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

#### **Pomoćne tvari s poznatim učinkom:**

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

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

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

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

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije.

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

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Odrasli

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

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

##### Oštećenje bubrega

Preporučuje se povremena kontrola funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4.).

##### Oštećenje jetre

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

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

### Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu.

### Pedijatrijska populacija

Upotreba lijeka Osan Plus ne preporučuje se u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti i učinkovitosti.

### Način primjene

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

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar lijeka ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Preosjetljivost na ostale derivate sulfonamida (budući da je hidroklorotiazid derivat sulfonamida).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Kolestaza i opstruktivni poremećaji žučnog trakta.
- Teško oštećenje jetre.
- Teško oštećenje bubrega (klirens kreatinina  $<30$  ml/min).
- Refraktorna hipokalijemija, hiperkalcijemija.
- Istodobna primjena lijeka Osan Plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

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

### Trudnoća

Tijekom trudnoće ne treba započeti liječenje antagonistima receptora angiotenzina II.

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

### Oštećenje jetre

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

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

### Renovaskularna hipertenzija

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

### Oštećenje bubrega i transplantirani bubreg

Osan Plus se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina  $<30$  ml/min) (vidjeti dio 4.3.). Nema iskustva u primjeni Osan Plus tableta u bolesnika kojima je nedavno

transplantiran bubreg. Iskustvo s Osan Plus tabletama je ograničeno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega, stoga se preporučuje povremena kontrola kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu. Azotemija povezana s tiazidskim diureticima može se pojaviti u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

#### Intravaskularna hipovolemija

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

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

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

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

#### Druga stanja koja stimuliraju renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

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

#### Primarni aldosteronizam

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

#### Stenoza aorte i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

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

#### Metabolički i endokrini učinci

Liječenje tiazidima može poremetiti toleranciju glukoze.

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

Latentni dijabetes melitus tijekom liječenja tiazidima može postati manifestan.

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

#### Disbalans elektrolita

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

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

- Hipokalijemija

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

- **Hiperkalijemija**

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

- **Hiponatrijemija i hipokloremijska alkalozia**

Nema dokaza da će Osan Plus smanjiti ili spriječiti hiponatrijemiju induciranu diureticima. Deficit klorida je obično blag i ne zahtijeva liječenje.

- **Hiperkalcijemija**

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

- **Hipomagnezijemija**

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

#### **Nemelanomski rak kože**

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

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).

#### **Laktoza**

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

#### **Sorbitol**

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

#### **Natrij**

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

#### **Etničke razlike**

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

### Ostalo

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

### Općenito

Reakcija preosjetljivosti na hidroklorotiazide može se javiti i u bolesnika kod kojih postoje podaci o prijašnjoj preosjetljivosti ili bronhalnoj astmi i u bolesnika bez takvih podataka u anamnezi, ali je takva reakcija vjerojatnija u bolesnika kod kojih su te bolesti već postojale. Pri liječenju tiazidskim diureticima zabilježeno je pogoršanje ili aktiviranje sistemskog lupusa eritematozusa.

Pri primjeni tiazidskih diuretika prijavljeni su slučajevi fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.8.). Ako se pri uzimanju lijeka javi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekinuti uzimanje lijeka. Ako je nužno ponovno primijeniti diuretik, preporučuje se izložena područja tijela zaštititi od svjetla ili UVA zraka iz umjetnih izvora.

### Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom zatvorenog kuta

Hidroklorotiazid je sulfonamid, koji može izazvati idiosinkratičnu reakciju koja rezultira efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja, prolaznom

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

### Akutna respiratorna toksičnost

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

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

Ispitivanja o interakcijama provedena su samo u odraslih osoba.

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

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

Lijekovi koji mogu povećati razinu kalija ili izazvati hiperkalijemiju (npr. ACE inhibitori, diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, nadomjesci soli koji sadrže kalij, ciklosporin ili ostali lijekovi poput heparinnatrija): ako se ovi lijekovi propisuju zajedno s kombinacijom telmisartan-hidroklorotiazid,

preporučuje se praćenje razine kalija u plazmi. Na temelju iskustva s ostalim lijekovima koji slabe renin-angiotenzinski sustav, istovremena primjena navedenih lijekova može dovesti do porasta kalija u serumu i stoga se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

Amantadin: tiazidi mogu povećati rizik nuspojava povezanih s amantadinom.

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

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

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

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

##### Trudnoća

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

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

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

Poznato je da izlaganje terapiji antagonistima receptora angiotenzina II za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja trudnoće dovodi do fetotoksičnosti kod ljudi (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije kostiju lubanje) i neonatalne toksičnosti (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3.). Ukoliko bi došlo do izlaganja antagonistima receptora

angiotenzina II, preporučuje se provjera bubrežne funkcije i kostiju lubanje ultrazvukom. Novorođenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II treba pažljivo pratiti radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

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

#### Dojenje

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

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

#### Plodnost

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

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

Osan Plus može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kod uzimanja Osan Plusa mogu se povremeno pojaviti omaglica ili omamljenost.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

#### Fiksna kombinacija doze

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

#### Tablični popis nuspojava

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



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

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

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Rijetko:	bronhitis, faringitis, sinusitis
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko:	egzercebacija ili aktivacija sistemskog lupusa eritematozusa <sup>1</sup>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Manje često:	hipokalijemija
Rijetko:	hiperuricemija, hiponatrijemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Manje često:	anksioznost
Rijetko:	depresija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Često:	omaglica
Manje često:	sinkopa, parestezije
Rijetko:	nesanica, poremećaji sna
<b>Poremećaji oka</b>	
Rijetko:	poremećaji vida, zamućen vid
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Manje često:	vertoglavica
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često:	tahikardija, aritmije
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Manje često:	hipotenzija, ortostatska hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Manje često:	dispneja
Rijetko:	respiracijski distres (uključujući pneumonitis i plućni edem)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Manje često:	proljevanje, suha usta, flatulencija
Rijetko:	bol u trbuhu, zatvor, dispepsija, povraćanje, gastritis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Rijetko:	nenormalna funkcija jetre/poremećaji jetre <sup>2</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Rijetko:	angioedem (također s fatalnim ishodom), eritem, svrbež, osip, hiperhidroza, urtikarija

<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često:	bol u leđima, mišićni spazmi, mijalgija
Rijetko:	artralgija, grčevi u mišićima, bol u udovima
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
Manje često:	erektilna disfunkcija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često:	bol u prsištu
Rijetko:	bolest nalik gripi, bol
<b>Pretrage</b>	
Manje često:	povišena vrijednost mokraćne kiseline u krvi
Rijetko:	povišena vrijednost kreatinina u krvi, povišena vrijednost kreatin-fosfokinaze u krvi, povišene vrijednosti jetrenih enzima

<sup>1</sup> na osnovi iskustva u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

<sup>2</sup> Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „Opis izabranih nuspojava “

#### Dodatne informacije o pojedinačnim sastojcima

Nuspojave koje su ranije prijavljene za pojedinačne komponente mogu također biti potencijalne nuspojave prilikom liječenja Osan Plus tabletama, iako nisu uočene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

#### Telmisartan:

Nuspojave su se pojavljivale sa sličnom učestalošću u bolesnika liječenih telmisartanom i placebom. Ukupna učestalost nuspojava prijavljenih s telmisartanom (41,4%) obično je usporediva s placebom (43,9%) u placebo kontroliranim ispitivanjima. Niže navedene nuspojave prikupljene su iz svih kliničkih ispitivanja kod hipertenzivnih bolesnika liječenih telmisartanom ili bolesnika  $\geq 50$  godina starosti s visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih događaja:

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

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Manje često:	infekcija gornjeg respiratornog trakta, infekcija urinarnog trakta, uključujući cistitis
Rijetko:	sepsa uključujući fatalan ishod <sup>3</sup>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Manje često:	anemija
Rijetko:	eozinofilija, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Rijetko:	preosjetljivost, anafilaktičke reakcije
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Manje često:	hiperkalijemija
Rijetko:	hipoglikemija (kod dijabetičara)
<b>Srčani poremećaji</b>	
Manje često:	bradikardija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Rijetko:	somnolencija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
Manje često:	kašalj
Vrlo rijetko:	intersticijska bolest pluća <sup>2</sup>

<b>Poremećaji probavnog trakta</b>	
Rijetko:	nelagoda u želucu
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Rijetko:	ekcem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Rijetko:	artroza, bol u tetivama
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Manje često:	oštećenje funkcija bubrega (uključujući akutno zatajanje bubrega)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često:	astenija
<b>Pretrage</b>	
Rijetko:	snižena vrijednost hemoglobina

<sup>3</sup> Za dodatni opis, molimo, pogledajte dio „*Opis izabranih nuspojava*“

#### Hidroklorotiazid:

Hidroklorotiazid može uzrokovati ili dovesti do pogoršanja hipovolemije koja može dovesti do neravnoteže elektrolita (vidjeti dio 4.4.).

Nuspojave prijavljene kod primjene samog hidroklorotiazida s nepoznom učestalošću uključuju:

<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nepoznato:	sijaloadenitis
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
Nepoznato:	nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
Rijetko:	trombocitopenija (ponekad s purpurom)
Nepoznato:	aplastična anemija, hemolitička anemija, depresija koštane srži, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
Nepoznato:	anafilaktičke reakcije, preosjetljivost
<b>Endokrini poremećaji</b>	
Nepoznato:	neadekvatno kontrolirani dijabetes melitus
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često:	hipomagnezija
Rijetko:	hiperkalcemija
Vrlo rijetko:	hipokloremijska alkalozna
Nepoznato:	anoreksija, smanjeni apetit, neravnoteža elektrolita, hiperkolesterolemija, hiperglikemija, hipovolemija.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
Nepoznato:	nemir
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
Rijetko:	glavobolja
Nepoznato:	ošamućenost

<b>Poremećaji oka</b>	
Nepoznato:	ksantopsija, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Nepoznato:	nekrotizirajući vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
Vrlo rijetko	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
Često:	mučnina
Nepoznato:	pankreatitis, nelagoda u želucu
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Nepoznato:	hepatocelularna žutica, kolestatska žutica
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Nepoznato:	sindrom nalik na lupus, fotosenzitivne reakcije, kožni vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Nepoznato:	slabost
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
Nepoznato:	intersticijski nefritis, disfunkcija bubrega, glikozurija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Nepoznato:	pireksija
<b>Pretrage</b>	
Nepoznato:	povišene vrijednosti triglicerida

#### Opis izabranih nuspojava

##### Abnormalna jetrena funkcija / poremećaj jetre

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

##### Sepsa

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

##### Intersticijska bolest pluća

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

##### Nemelanomski rak kože

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

##### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da

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

#### **4.9 Predoziranje**

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

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

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

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II s diureticima, ATK oznaka: C09DA07

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

#### Mehanizam djelovanja

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

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

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

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidnih diuretika nije u potpunosti poznat. Tiazidi imaju učinak na renalne tubularne mehanizme reapsorpcije elektrolita,

izravno povećavajući ekskreciju natrija i klorida u približno jednakim količinama. Diuretsko djelovanje hidroklorotiazida smanjuje volumen plazme, povećava aktivnost renina u plazmi, povećava sekreciju aldosterona s posljedičnim povećanjem gubitka kalija i bikarbonata urinom, te smanjenjem kalija u serumu. Pretpostavlja se da putem blokade sustava renin-angiotenzin-aldosteron, istodobna primjena telmisartana ima tendenciju vraćanja gubitka kalija povezanog s ovim diureticima. Uz hidroklorotiazid, početak diureze javlja se za 2 sata, a vršni učinak pojavljuje se nakon otprilike 4 sata, dok djelovanje traje oko 6-12 sati

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### Liječenje esencijalne hipertenzije

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

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

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

Incidencija suhog kašlja bila je znatno niža kod bolesnika liječenih telmisartanom nego kod onih kojima su davani inhibitori enzima koji pretvara angiotenzin u kliničkim ispitivanjima koja izravno uspoređuju dva antihipertenzivna liječenja.

##### Kardiovaskularna prevencija

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

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

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

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



Outcomes Prevention Evaluation Study), a koja je ispitivala učinak ramiprila u usporedbi s placebom.

U TRASCEND ispitivanju su randomizirani bolesnici s nepodnošljivošću na ACE inhibitore, a s inače sličnim kriterijima uključivanja kao i u ONTARGET ispitivanju, na skupinu koja je primala telmisartan 80 mg (n = 2954) i skupinu koja je primala placebo (n = 2972), koji su u obje skupine davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja bilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog kompozitnog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebo, s omjerom rizika od 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Postojao je dokaz pozitivnih učinaka telmisartana u usporedbi s placebom u unaprijed određenom sekundarnom kompozitnom ishodu kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije bilo dokaza pozitivnih učinaka na kardiovaskularnu smrtnost (omjer rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

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

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

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

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. Za detaljnije informacije, vidjeti prethodni tekst pod naslovom “Kardiovaskularna prevencija”.

VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

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

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

štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

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

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

#### Pedijatrijska populacija

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

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ( $\sim 25\,000$  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 hidroklorotiazida i telmisartana utječe na farmakokinetiku jednog od njih kod zdravih osoba.

#### Apsorpcija

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

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

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

#### Distribucija

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

Hidroklorotiazid se veže na proteine plazme 68%, a pravidni volumen raspodjele je 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom kako bi se formirao farmakološki neaktivni acilglukuronid. Glukuronid izvorne tvari je jedini metabolit koji je otkriven kod ljudi. Nakon jedne doze

<sup>14</sup>Coznačenog

telmisartana glukuronid predstavlja oko 11 % mjerene radioaktivnosti u plazmi. Citokrom

P450 izoenzimi nisu uključeni u metabolizam telmisartana.

Hidroklorotiazid se ne metabolizira u ljudi.

### Eliminacija

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

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

### Linearnost/nelinearnost

Telmisartan: Farmakokinetika peroralno primijenjenog telmisartana nije linearna u dozama od 20-160 mg s više nego proporcionalnim povećanjem koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub> i AUC) pri rastućim dozama.

Hidroklorotiazid pokazuje linearnu farmakokinetiku.

### **Posebne skupine bolesnika**

#### Starije osobe

Farmakokinetika telmisartana ne razlikuje se u starijih i bolesnika mlađih od 65 godina.

#### Spol

Plazmatske koncentracije telmisartana su općenito 2-3 puta veće u žena nego u muškaraca.

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

#### Bolesnici s oštećenjem bubrega

Izlučivanjem putem bubrega ne pridonosi klirensu telmisartana. Na temelju ograničenog iskustva u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-60 ml/min, srednji oko 50 ml/min), nije potrebna prilagodba doze u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Telmisartan se ne odstranjuje iz krvi hemodijalizom. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izlučivanje hidroklorotiazida je smanjeno. U tipičnom ispitivanju provedenom u bolesnika sa srednjim klirensom kreatinina od 90 ml/min, poluvrijeme eliminacije hidroklorotiazida bilo je produženo. U bolesnika koji su funkcijski bez bubrega, poluvrijeme eliminacije iznosi oko 34 sata.

#### Bolesnici s oštećenjem jetre

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

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

U pretkliničkim ispitivanjima neškodljivosti u kojima je istodobno primjenjivan telmisartan i hidroklorotiazid u štakora i pasa s normotenzijom, pri izlaganju dozama usporedivim s terapijskim nije

bilo dodatnih nalaza koji već nisu zabilježeni prilikom davanja samo jedne od dviju djelatnih tvari. Dobiveni toksikološki nalazi ne čine se značajnima za terapijsku primjenu u ljudi.

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

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

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nisu zabilježene.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine

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

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje.**

Nema posebnih zahtjeva.

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

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

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-748973170

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

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

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

16.02.2023.