

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Tolurindo 40 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem  
Tolurindo 80 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Tolurindo 40 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 40 mg telmisartana i 1,5 mg indapamida.

#### Tolurindo 80 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 80 mg telmisartana i 1,5 mg indapamida.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

#### Tolurindo 40 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 89,02 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

#### Tolurindo 80 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 146,02 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem

#### Tolurindo 40 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Dvoslojne, bikonveksne tablete u obliku kapsule. Jedan sloj tablete je narančast, prošaran. Drugi sloj tablete je bijele do smečkasto žućkasto bijele boje, prošaran, s oznakom T11.  
Dimenzije tableta: cca. 18 mm x 8 mm.

#### Tolurindo 80 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

Dvoslojne, bikonveksne tablete u obliku kapsule. Jedan sloj tablete je smečkasto žute boje, prošaran. Drugi sloj tablete je bijele do smečkasto žućkasto bijele boje, prošaran, s oznakom T12.  
Dimenzije tableta: cca. 18 mm x 8 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Tolurindo je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana istodobnom primjenom telmisartana i indapamida koji se daju u istim dozama kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučena doza lijeka Tolurindo je jedna tableta jednom dnevno.

Fiksna kombinacija doza nije prikladna za započinjanje terapije.

Prije prelaska na Tolurindo bolesnike je potrebno kontrolirati stabilnim dozama pojedinačnih komponenti koja se uzimaju istodobno. Doza lijeka Tolurindo treba se temeljiti na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Ako je potrebna promjena doziranja, potrebno ju je provesti individualnom titracijom pojedinačnih komponenata.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) liječenje lijekom Tolurindo je kontraindicirano (vidjeti dio 4.3). Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, ali tiazidni i srodni diuretici potpuno su učinkoviti samo kada je bubrežna funkcija normalna ili samo minimalno oštećena.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Tolurindo je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre doza lijeka Tolurindo ne smije premašiti 40 mg/1,5 mg (vidjeti dio 4.4).

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze za starije bolesnike, ali se kreatinin u plazmi mora prilagoditi u odnosu na dob, težinu i spol. Stariji bolesnici mogu se liječiti lijekom Tolurindo kada je njihova bubrežna funkcija normalna ili samo minimalno oštećena.

#### *Pedijatrijska populacija*

Tolurindo se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Sigurnost i djelotvornost lijeka Tolurindo nisu utvrđene u tim populacijama.

### Način primjene

Tolurindo tablete s prilagođenim oslobađanjem namijenjene su za peroralnu primjenu jednom dnevno, po mogućnosti ujutro, a potrebno ih je progutati cijele s tekućinom, s hranom ili bez nje.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge sulfonamide ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Teško oštećenje funkcije jetre ili hepatička encefalopatija.
- Teško oštećenje funkcije bubrega.
- Hipokalijemija.
- Bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Istodobna primjena telmisartana s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

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

### Trudnoća

Primjena blokatora angiotenzin II receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ARB-om ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ARB-om se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

### Oštećenje funkcije jetre

Telmisartan/indapamid se ne smije davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnim opstruktivnim poremećajima ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3) budući da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. Može se očekivati da će ti bolesnici imati smanjen jetreni klirens telmisartana. Telmisartan/indapamid treba primjenjivati samo s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

### Hepatička encefalopatija

Kad je funkcija jetre oštećena, diuretici slični tiazidima mogu izazvati, osobito u slučaju neravnoteže elektrolita, hepatičku encefalopatiju koja može napredovati do hepatičke kome. Primjena telmisartana/indapamida mora se odmah prekinuti ako se to dogodi.

### Renovaskularna hipertenzija

Povećan je rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega u bolesnika koji se liječe lijekovima koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav, a imaju obostranu stenozu bubrežnih arterija ili stenozu arterije u jedinom funkcionalnom bubregu.

### Intravaskularna hipovolemija

Može doći do pojave simptomatske hipotenzije u bolesnika koji imaju smanjen volumen i/ili natrij zbog snažne diuretske terapije, restrikcije unosa soli, proljeva ili povraćanja, osobito nakon prve doze telmisartana. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene telmisartana/indapamida. Manjak volumena i/ili natrija potrebno je korigirati prije primjene telmisartana/indapamida.

### Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega

Kada se telmisartan koristi u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno praćenje razine kalija i kreatinina u serumu. Nema iskustva s primjenom telmisartana/indapamida u bolesnika s nedavnom transplantacijom bubrega.

### Funkcija bubrega i diuretici

Tiazidni i srodni diuretici potpuno su učinkoviti samo kada je bubrežna funkcija normalna ili samo minimalno oštećena (kreatinin u plazmi ispod razine reda veličine 25 mg/l, tj. 220  $\mu$ mol/l u odraslih). U starijih osoba ovaj kreatinin u plazmi mora se prilagoditi u odnosu na dob, težinu i spol. Hipovolemija, sekundarna zbog gubitka vode i natrija uzrokovanog diuretikom na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može dovesti do povećanja ureje u krvi i kreatinina u plazmi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema nikakvih posljedica u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom, ali može pogoršati već postojeću bubrežnu insuficijenciju.

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

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-a ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-a 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 ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

U bolesnika čiji vaskularni tonus i bubrežna funkcija ovise uglavnom o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili oni s postojećom bubrežnom bolesti, uključujući stenozu bubrežne arterije), liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav, poput telmisartana, povezano je s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

### Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije renin-angiotenzinskog sustava. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana/indapamida.

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

Kao i pri uporabi ostalih vazodilatatora, nužan je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom.

#### Dijabetičari liječeni inzulinom ili antidijabeticima

U tih bolesnika može doći do hipoglikemije tijekom liječenja telmisartanom. Stoga u ovih bolesnika treba razmotriti odgovarajuće praćenje glukoze u krvi; može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili antidijabetika, kada je to indicirano.

#### Fotosenzitivnost

Opisani su slučajevi fotosenzitivnih reakcija vezani uz primjenu tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se reakcija fotosenzitivnosti javi tijekom liječenja, preporučuje se prekid liječenja. No, ako se ponovno uvođenje diuretika smatra neophodnim, preporuka je zaštititi dijelove kože izložene suncu ili umjetnim UVA-zrakama.

#### Ravnoteža vode i elektrolita

##### *Razina natrija u plazmi*

Razina natrija u plazmi mora se odrediti prije početka liječenja, a zatim u redovitim intervalima kasnije. Sniženje razine natrija u plazmi u početku može biti asimptomatsko pa je stoga ključno redovito praćenje, a određivanje razine mora biti učestalije u starijih osoba i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Svako liječenje diureticima može uzrokovati hiponatrijemiju, ponekad s vrlo ozbiljnim posljedicama. Hiponatrijemija s hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Popratni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzacijske metaboličke alkaloze: učestalost i stupanj ovog učinka su blagi.

##### *Razina kalija u plazmi*

#### Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može uzrokovati hiperkalijemiju. U starijih osoba, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, u bolesnika s dijabetesom, u bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povećati razinu kalija i/ili u bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može biti fatalna.

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

Glavni čimbenici rizika za hiperkalemiju koje treba uzeti u obzir su:

- Dijabetes melitus, oštećenje funkcije bubrega, dob (>70 godina).
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na renin-angiotenzin-aldosteronski sustav i/ili nadomjescima kalija. Lijekovi ili terapijske skupine lijekova koji mogu izazvati hiperkalemiju su nadomjesci soli koji sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, posebice dehidracija, akutna srčana dekompenzacija, metabolička acidoza, pogoršanje bubrežne funkcije, iznenadno pogoršanje bubrežnog stanja (npr. zarazne bolesti), stanična liza (npr. akutna ishemija ekstremiteta, rabdomioliza, produljena trauma).

Preporučuje se pažljivo praćenje kalija u serumu u rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

#### Hipokalijemija

Smanjenje kalija s hipokalijemijom glavni je rizik kod primjene tiazida i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu teške hipokalijemije. Rizik od pojave hipokalijemije (< 3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih populacija kao što su starije osobe, pothranjene osobe i/ili osobe koje uzimaju

više lijekova, bolesnici oboljeli od ciroze jetre s edemima i ascitesom, bolesnici s koronarnom arterijskom bolešću i bolesnici sa zatajivanjem srca. Kod takvih slučajeva hipokalijemija povećava srčanu toksičnost preparata digitalisa i rizik od pojave aritmija.

U pojedinaca koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju predisponirajući faktor za nastup teških aritmija, posebice potencijalno smrtonosne *torsades de pointes*.

U svim gore navedenim situacijama potrebno je učestalije praćenje kalija u plazmi. Prvo mjerenje kalija u plazmi treba obaviti tijekom prvog tjedna liječenja.

Utvrđivanje hipokalijemije zahtijeva odgovarajuću korekciju. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

#### *Razina magnezija u plazmi*

Dokazano je da tiazidi i tiazidima srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može uzrokovati hipomagnezijemiju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

#### *Razina kalcija u plazmi*

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Značajno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnostičiranim hiperparatiroidizmom.

Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja funkcije paratiroidne žlijezde.

#### Glukoza u krvi

Kontrola glukoze u krvi važna je u dijabetičara, osobito kod hipokalijemije.

#### Mokraćna kiselina

U hiperuricemičnih bolesnika povećana je sklonost napadima gihta.

#### Etničke razlike

Kao što je primijećeno kod inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima, telmisartan i drugi antagonisti receptora angiotenzina II očito su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego u osoba drugih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja s niskom razinom renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

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

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

#### Ostalo

Kao i kod bilo kojeg antihipertenziva, prekomjerni pad krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću ili ishemijskom cerebrovaskularnom bolešću može dovesti do infarkta miokarda ili moždanog udara.

#### Laktoza

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

#### Natrij

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

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

*Povezano s telmisartanom*

### Digoksin

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

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

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

*Ne preporučuje se istodobna primjena*

### Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

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

### Litij

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

*Istodobna primjena zahtijeva oprez*

### Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL-i (tj. acetilsalicilatna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL-i) mogu reducirati antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II. U pojedinih bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom bubrežnom funkcijom), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ova kombinacija mora primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnici se moraju odgovarajuće hidrirati te se mora obratiti pažnju na praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, kao i periodično nakon toga.

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

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

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

hipotenzije, pri započinjanju terapije telmisartanom.

#### Potrebno je uzeti u obzir kod istodobne primjene

##### Ostali antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinak telmisartana može se povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenziva.

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

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

##### Kortikosteroidi (sistemska primjena)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

*Povezano s indapamidom*

#### Kombinacije koje se ne preporučuju

##### Litij

Povišena razina litija u plazmi uz znakove predoziranja, npr. pri neslanoj dijeti (smanjeno izlučivanje litija urinom). Ako je liječenje diureticima ipak neophodno, potrebno je pažljivo praćenje razine litija u plazmi i prilagođavanje doze.

#### Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uporabi

Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes, kao što su, ali nisu ograničeni na:

- antiaritmici skupine Ia (npr. kinidin, hidrokinidin, disopiramid),
- antiaritmici skupine III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij),
- neki antipsihotici:
  - fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
  - benzamidi (npr. amilsulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
  - butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol),
  - ostali antipsihotici (npr. pimoqid),
  - ostali lijekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin).

Povećani rizik od ventrikularnih aritmija, osobito *torsades de pointes* (hipokalijemija je čimbenik rizika).

Prije uvođenja kombinacije telmisartana/indapamida potrebno je pratiti hipokalijemiju te ju po potrebi korigirati. Klinički, treba pratiti elektrolite u plazmi i EKG.

Poželjno je koristiti lijekove koji ne pokazuju sklonost izazivanju *torsades de pointes* u prisutnosti hipokalijemije.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (sustavni način primjene) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitore) i visoku dozu acetilsalicilatne kiseline (3 g/dan)

Moguće je smanjenje antihipertenzivnog učinka indapamida. Rizik od akutnog zatajenja bubrega u dehidriranih bolesnika (smanjena glomerularna filtracija). Bolesnik mora piti veće količine tekućine; potrebno je praćenje funkcije bubrega od početka liječenja.

### Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)

Na početku liječenja ACE inhibitorom, moguća je pojava iznenadne hipotenzije i/ili akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s već postojećom deplecijom natrija (osobito u bolesnika sa stenozom bubrežne arterije).

Kada je prijašnje liječenje diureticima uzrokovalo depleciju natrija u bolesnika s hipertenzijom, neophodno je:

- prekinuti primjenu diuretika 3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorom i po potrebi ponovo uvesti diuretik s hipokalijemijskim djelovanjem;
- ili dati niske početne doze ACE inhibitora i povećavati ih vrlo postupno.

U bolesnika sa zatajenjem srca početi s vrlo niskom dozom ACE inhibitora, po mogućnosti tek nakon smanjenja doze već uvedenog hipokalijemijskoga diuretika.

U svim slučajevima potrebno je pratiti funkciju bubrega (razinu kreatinina u plazmi) tijekom prvih tjedana liječenja ACE inhibitorom.

### Ostali lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavna primjena), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi

Rizik od hipokalijemije je povećan (aditivni učinak).

Praćenje razina kalija i njihova korekcija mora se obaviti ako je to potrebno. Posebna pozornost potrebna je u slučajevima liječenja sa srčanim glikozidima. Ne smiju se primjenjivati stimulirajući laksativi.

### Baklofen

Uočen je pojačan antihipertenzivni učinak.

Potrebno je hidrirati bolesnika; pratiti funkciju bubrega na početku liječenja.

### Pripravci digitalisa

Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa. Razine kalija i magnezija potrebno je pratiti i obavljati EKG te, ako je to potrebno, prilagoditi liječenje.

### Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost

#### Alopurinol

Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

### Kombinacije koje je potrebno razmotriti

#### Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)

Navedene kombinacije su korisne u pojedinih bolesnika, no hipokalijemija ili hiperkalijemija (osobito u bolesnika sa zatajenjem bubrega ili dijabetičara) se ipak može pojaviti. Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG te, ako je nužno, prilagoditi liječenje.

### Metformin

Povećani rizik nastanka laktacidoze zbog metformina kao posljedica mogućeg zatajenja funkcije bubrega povezanog s primjenom diuretika, osobito diuretika Henleove petlje. Bolesnici ne smiju uzimati metformin kada koncentracija kreatinina u plazmi prelazi 15 mg/l (135 µmol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 µmol/l) u žena.

### Jodirano kontrastno sredstvo

U slučajevima dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećani rizik pojave akutnog renalnog zatajenja, posebno kada se koriste visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva.

Rehidracija se mora obaviti prije primjene jodirane komponente.

### Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklici), neuroleptici

Antihipertenzivni učinak i rizik od ortostatske hipotenzije su povećani (aditivni učinak).



### Kalcij (soli)

Rizik od hiperkalcijemije zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.

### Ciklosporin, takrolimus

Rizik od povećanih razina kreatinina u plazmi bez ikakve promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i ako ne postoji deplecija vode i natrija.

### Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sustavna primjena)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode i soli izazvano kortikosteroidima).

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

### Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II 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).

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

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

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

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

Dojenčad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II mora se pažljivo pratiti radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme u majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3.).

Kao mjeru opreza, poželjno je izbjegavati primjenu indapamida tijekom trudnoće.

### Dojenje

Ne preporučuje se liječenje lijekom Tolurindo tijekom dojenja.

Budući da nisu dostupne informacije o primjeni telmisartana tijekom dojenja, telmisartan se tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje zamjensko liječenje lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, osobito kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Nedostaju podaci o izlučivanju indapamida/metabolita u majčinom mlijeku. Moguća je i pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji su povezani, tijekom dojenja, sa smanjenjem, pa čak i prestankom izlučivanja mlijeka.

#### Plodnost

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

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su da nema učinka na plodnost u ženki i mužjaka štakora (vidjeti dio 5.3.). Ne očekuju se učinci na plodnost u ljudi.

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

Telmisartan/indapamid može izazvati različite reakcije u odnosu na sniženje krvnog tlaka u pojedinim slučajevima, osobito na početku liječenja. Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima mora se uzeti u obzir da se može javiti omaglica ili umor.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

##### *Povezano s telmisartanom*

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

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

Dolje navedene nuspojave prikupljene su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih zbog hipertenzije i iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Popis također uzima u obzir teške nuspojave i nuspojave koje dovode do prekida liječenja, zabilježene u tri dugotrajna klinička ispitivanja koja su uključila 21 642 bolesnika liječena telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, u trajanju do šest godina.

##### *Povezano s indapamidom*

Najčešće prijavljene nuspojave su hipokalijemija i reakcije preosjetljivosti, većinom kožne, u osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije i makulopapularne osipe.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su klasificirane po učestalosti koristeći sljedeću podjelu:

- vrlo često ( $\geq 1/10$ )
- često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )
- manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )
- rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )
- vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )
- nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost	
		Telmisartan	Indapamid
Infekcije i infestacije	Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis	Manje često	–
	Infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis	Manje često	–
	Sepsa uključujući fatalan ishod <sup>1</sup>	Rijetko	–
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	Manje često	–
	Eozinofilija	Rijetko	–
	Trombocitopenija	Rijetko	Vrlo rijetko
	Agranulocitoza	–	Vrlo rijetko
	Aplastična anemija	–	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija	–	Vrlo rijetko
	Leukopenija	–	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Anafilaktičke reakcije	Rijetko	–
	Preosjetljivost	Rijetko	–
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalijemija	Manje često	–
	Hipoglikemija (u dijabetičara)	Rijetko	–
	Hiperkalcijemija	–	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija	–	Često
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4)	–	Manje često
	Hipokloremija	–	Rijetko
	Hipomagnezijemija	–	Rijetko
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	Manje često	–
	Depresija	Manje često	–
	Anksioznost	Rijetko	–
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	Rijetko	–
	Umor	–	Rijetko
	Glavobolja	–	Rijetko
	Parestezije	–	Rijetko
	Sinkopa	Manje često	Nepoznato
Poremećaji oka	Poremećaj vida	Rijetko	–
	Miopija	–	Nepoznato
	Zamućen vid	–	Nepoznato
	Efuzija žilnice	–	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	–	Nepoznato
	Oštećenje vida	–	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Vrtoglavica	Manje često	Rijetko
Srčani poremećaji	Bradikardija	Manje često	–
	Tahikardija	Rijetko	–
	Aritmija	–	Vrlo rijetko
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	–	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija <sup>2</sup>	Manje često	Vrlo rijetko
	Ortostatska hipotenzija	Manje često	–
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Dispneja	Manje često	–
	Kašalj	Manje često	–
	Intersticijska bolest pluća <sup>4</sup>	Vrlo rijetko	–

<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Bol u abdomenu	Manje često	–
	Proljev	Manje često	–
	Dispepsija	Manje često	–
	Flatulencija	Manje često	–
	Povraćanje	Manje često	Manje često
	Nelagoda u želucu	Rijetko	–
	Disgeuzija	Rijetko	–
	Suha usta	Rijetko	Rijetko
	Mučnina	–	Rijetko
	Konstipacija	–	Rijetko
	Pankreatitis	–	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Abnormalna jetrena funkcija/poremećaj <sup>3</sup>	Rijetko	Vrlo rijetko
	Mogući nastanak hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	–	Nepoznato
	Hepatitis	–	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Makulopapulozni osipi	–	Često
	Reakcije preosjetljivosti	–	Često
	Pruritus	Manje često	–
	Hiperhidroza	Manje često	–
	Osip	Manje često	–
	Purpura	–	Manje često
	Ekcem	Rijetko	–
	Eritem	Rijetko	–
	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom	Rijetko	–
	Izbijanje kožnih promjena uzrokovano toksičnim učinkom lijeka	Rijetko	–
	Angioedem (također s fatalnim ishodom za telmisartan)	Rijetko	Vrlo rijetko
	Urtikarija	Rijetko	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	–	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	–	Vrlo rijetko
Reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)	–	Nepoznato	
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	Bol u leđima (npr. išijas)	Manje često	–
	Grčevi u mišićima	Manje često	Nepoznato
	Mijalgija	Manje često	Nepoznato
	Artralgija	Rijetko	–
	Bol u udovima	Rijetko	–
	Bol u tetivama (simptomi slični tendinitisu)	Rijetko	–
	Slabost mišića	–	Nepoznato
	Rabdomioliza	–	Nepoznato
	Moguće pogoršanje već postojećeg akutnog diseminiranog lupusa eritematozusa	–	Nepoznato
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Oštećenje funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega	Manje često	–
	Zatajenje bubrega	–	Vrlo rijetko
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	Eretilna disfunkcija	–	Manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu</b>	Bol u prsištu	Manje često	–
	Astenija (slabost)	Manje često	–

<b>primjene</b>	Bolest nalik gripi	Rijetko	–
<b>Pretrage</b>	Povišene vrijednosti kreatinina u krvi	Manje često	–
	Snižene vrijednosti hemoglobina	Rijetko	–
	Povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi	Rijetko	Nepoznato
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato
	Povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi	Rijetko	–
	Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	–	Nepoznato
	Povišene razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4)	–	Nepoznato

<sup>1, 2, 3, 4</sup>: Za dodatni opis, molimo pogledajte odlomak „ Opis odabranih nuspojava“

### **Opis odabranih nuspojava**

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.
- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

### 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).

### Hipotenzija

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

### Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre

Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre/poremećaja rada jetre nakon stavljanja lijeka u promet pojavila se u japanskih bolesnika. Japanski bolesnici liječeni telmisartanom imaju veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

### Bolest plućnog intersticija

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

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

## **4.9 Predoziranje**

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi s predoziranje u ljudi.

### Simptomi

*Povezano s telmisartanom*

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

#### *Povezano s indapamidom*

Nije ustanovljena toksičnost indapamida do doze od 40 mg, tj. doze koja je 27 puta veća od terapijske. Znakovi akutnoga trovanja u prvom se redu manifestiraju poremećajem ravnoteže vode i elektrolita (hiponatrijemija, hipokalijemija). Od kliničkih pojava moguće su mučnina, povraćanje, hipotenzija, grčevi, vrtoglavica, omamljenost, smetenost, poliurija ili oligurija sve do anurije (zbog hipovolemije).

#### Liječenje

#### *Povezano s telmisartanom*

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

#### *Povezano s indapamidom*

Početne mjere moraju uključiti brzo uklanjanje uzetoga lijeka (uzetih lijekova) ispiranjem želuca i/ili davanjem aktivnog ugljena, a nakon toga ponovno uspostavljanje ravnoteže vode i elektrolita u zdravstvenoj ustanovi.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, blokatori angiotenzin II receptora (ARB) s diureticima, ATK oznaka: C09DA07.

#### Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT<sub>1</sub>). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT<sub>1</sub> podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvo parcijalno agonističko djelovanje na AT<sub>1</sub> receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT<sub>1</sub> receptor. Vezanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT<sub>2</sub> i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Telmisartan smanjuje razine aldosterona u plazmi. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

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

Indapamid je sulfonamidni derivat s indolskim prstenom, farmakološki srodan tiazidnim diureticima, koji djeluje tako da inhibira reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu. Povećava izlučivanje natrija i klorida i u manjoj mjeri izlučivanje kalija i magnezija mokraćom, te time povećava izlučivanje urina ostvarujući tako antihipertenzivni učinak.

#### *Povezano s telmisartanom i indapamidom*

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinkovitost i sigurnost telmisartana i indapamida korištenih u kombinaciji procijenjene su u bolesnika s esencijalnom hipertenzijom. Rezultati su pokazali da je istodobna primjena telmisartana i indapamida značajno učinkovitija u pogledu sniženja krvnog tlaka od monoterapije bilo telmisartanom bilo indapamidom. Sveukupno, nalazi kliničkih ispitivanja pokazali su da kombinirano liječenje telmisartanom i indapamidom nije povećalo rizik od razvoja nuspojava u usporedbi s monoterapijom ili drugim klasama antihipertenziva.

*Povezano s telmisartanom*

### Klinička djelotvornost i sigurnost

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

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

U bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu pulsa. Doprinos diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka njegovom hipotenzivnom djelovanju tek treba definirati. Telmisartan je po svojoj antihipertenzivnoj djelotvornosti usporediv s tvarima koje pripadaju drugim skupinama antihipertenziva (prema kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

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

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

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

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa.

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

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

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

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno

prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### *Povezano s indapamidom*

Klinička ispitivanja faza II i III pokazala su da pri monoterapiji antihipertenzivni učinak traje 24 sata. To se odnosi na doze pri kojima je diuretski učinak bio blag.

Antihipertenzivni učinak indapamida povezan je s povećanjem arterijske popustljivosti i smanjenjem arteriolarnog i ukupnog perifernog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Tiazidi i tiazidima srodni diuretici povećanjem iznad određene doze ne pokazuju porast antihipertenzivnog učinka, dok se nuspojave nastavljaju povećavati. Doza se ne smije povećavati ako liječenje nije učinkovito.

Kratkoročna, srednjoročna i dugoročna ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika također su pokazala da indapamid:

- ne utječe na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola;
- ne utječe na metabolizam ugljikohidrata, čak ni u bolesnika s dijabetesom.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

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

Oslobođeni dio indapamida brzo se i potpuno apsorbira u probavnom sustavu. Hrana blago povećava brzinu apsorpcije, ali nema utjecaja na količinu apsorbiranog lijeka. Vršna koncentracija u serumu postiže se otprilike 12 sati nakon primjene jednokratne doze, a ponovljena doza smanjuje variranje serumske koncentracije između dviju doza. Postoje intraindividualne razlike.

### Linearnost/nelinearnost

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

### Distribucija

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

Vežanje indapamida na proteine plazme iznosi 79%. Poluvrijeme eliminacije iznosi 14 do 24 sata (srednja vrijednost 18 sati). Ravnotežno stanje postiže se poslije 7 dana. Ponovljeno davanje ne dovodi do nakupljanja lijeka.

### Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom ishodišnog spoja s glukuronidom. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

Izlučivanje indapamida je pretežno urinom (70% doze) i fecesom (22%) u obliku neaktivnih metabolita.



### Eliminacija

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

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

### *Posebne populacije*

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dviju doza telmisartana ocjenjivana je kao sekundarni cilj kod hipertenzivnih bolesnika (n=57) u dobi od 6 do <18 godina starosti nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg ili 2 mg/kg tijekom četverotjednog razdoblja liječenja. Farmakokinetički ciljevi uključivali su određivanje stanja dinamičke ravnoteže telmisartana u djece i adolescenata, te ispitivanje razlika povezanih s dobi. Iako je ispitivanje bilo premalo za razumnu ocjenu farmakokinetike djece mlađe od 12 godina, rezultati su općenito bili konzistentni s nalazima u odraslih osoba te potvrđuju nelinearnost telmisartana, osobito za  $C_{max}$ .

#### Spol

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

#### Starije osobe

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

Farmakokinetički parametri indapamida nepromijenjeni su u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

#### Oštećenje funkcije jetre

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

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

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

U obje vrste uočeni su povećano djelovanje renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija

jukstaglomerularnih stanica bubrega. Ove promjene, koje su također učinak klase inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i ostalih antagonista receptora angiotenzina II, nemaju klinički značaj.

Nije dokazan jasan teratogeni učinak, međutim, pri toksičnim razinama doze telmisartana, uočen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su mala tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju. Nema dokaza mutagenosti i relevantnog klastogenog djelovanja u in vitro ispitivanjima niti dokaza kancerogenosti u štakora i miševa.

Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima.

Najveće doze indapamida dane peroralno različitim vrstama životinja (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su pojačano diuretsko djelovanje indapamida. Glavni simptomi trovanja tijekom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učinkom indapamida, kao što su bradipneja i periferna vazodilatacija. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnosti ni teratogenosti.

Plodnost nije oštećena niti u mužjaka niti u ženki štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

laktoza hidrat  
meglumin  
natrijev hidroksid  
povidon K30  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
željezov oksid, žuti (E172)  
željezov oksid, crveni (E172)  
natrijev stearilfumarat  
magnezijev stearat  
hipromeloza  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
karbomeri

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

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

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

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 30, 60, 90 i 100 tableta s prilagođenim oslobađanjem, u kutiji.  
Blister (OPA/Al/PVC//Al), kalendarsko pakiranje: 14, 28, 56, 84 i 98 tableta s prilagođenim oslobađanjem, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Tolurindo 40 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-018945571

Tolurindo 80 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: HR-H-229632336

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

Datum prvog odobrenja: 17.10.2024.

Datum obnove odobrenja: /

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/-