

1. NAZIV LIJEKA

Pritor 20 mg tablete
Pritor 40 mg tablete
Pritor 80 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pritor 20 mg tablete
Svaka tableta sadrži 20 mg telmisartana.

Pritor 40 mg tablete
Svaka tableta sadrži 40 mg telmisartana.

Pritor 80 mg tablete
Svaka tableta sadrži 80 mg telmisartana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Svaka tableta od 20 mg sadrži 84 mg sorbitola (E420).

Svaka tableta od 40 mg sadrži 169 mg sorbitola (E420).

Svaka tableta od 80 mg sadrži 338 mg sorbitola (E420).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Pritor 20 mg tablete
Bijele, okrugle tablete od 2,5 mm s utisnutom oznakom „50H“ na jednoj strani i logom tvrtke na drugoj strani.

Pritor 40 mg tablete
Bijele, duguljaste tablete od 3,8 mm s utisnutom oznakom „51H“ na jednoj strani.

Pritor 80 mg tablete
Bijele, duguljaste tablete od 4,6 mm s utisnutom oznakom „52H“ na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija
Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba.

Kardiovaskularna prevencija
Smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta u odraslih osoba s:

- manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolešću (anamneza koronarne bolesti srca, moždanog udara ili periferne arterijske bolesti) ili

- dijabetes melitus tip 2 s dokazanim oštećenjem ciljnih organa

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje esencijalne hipertenzije

Uobičajena učinkovita doza je 40 mg jedanput na dan. Pojedini bolesnici mogu imati pozitivan učinak već pri dnevnoj dozi od 20 mg. U slučajevima gdje nije postignuta ciljna vrijednost krvnog tlaka, doza telmisartana može se povisiti na maksimalno 80 mg jedanput na dan. Kao alternativa, telmisartan se može primjenjivati u kombinaciji s tiazidnim diureticima, kao što je hidroklorotiazid, za koji se pokazalo da ima dodatan učinak na snižavanje krvnog tlaka s telmisartanom. Kada se razmatra povišenje doze, treba znati da se maksimalni antihipertenzivni učinak općenito postiže četiri do osam tjedana nakon početka liječenja (vidjeti dio 5.1).

Kardiovaskularna prevencija

Preporučena doza je 80 mg jedanput na dan. Nije poznato jesu li doze niže od 80 mg telmisartana učinkovite u snižavanju kardiovaskularnog morbiditeta. Kada se započinje terapija telmisartanom zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, potrebne su redovne kontrole krvnog tlaka te, ako je potrebno, prilagodba doze drugih antihipertenziva.

Oštećenje funkcije bubrega

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika na hemodijalizi. U ovih bolesnika preporučuje se niža početna doza od 20 mg (vidjeti dio 4.4). Nije potrebno prilagođavati doziranje u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Pritor je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije doza ne smije prelaziti 40 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.4).

Stariji

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Pritora u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Telmisartan tablete primjenjuju se peroralno jedanput na dan i trebaju se uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Telmisartan treba čuvati u zapečaćenom blisteru zbog higroskopskog svojstva tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera neposredno prije primjene (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- Bilijarni opstruktivni poremećaji
- Teško oštećenje funkcije jetre

Istodobna primjena Pritora s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem 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 antagonista receptora angiotenzina II ne smije započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba nastaviti liječiti drugim antihipertenzivima s utvrđenim sigurnosnim profilom kod primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje funkcije jetre

Pritor se ne smije davati bolesnicima s kolestazom, bilijarnom opstrukcijom ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3), s obzirom da se telmisartan uglavnom eliminira putem žuči. U ovih bolesnika očekuje se smanjeni klirens telmisartana u jetri. Pritor se treba primjenjivati isključivo s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije.

Renovaskularna hipertenzija

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

Oštećenje funkcije bubrega i transplantacija bubrega

Kada se Pritor primjenjuje u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega, preporučuje se povremeno pratiti vrijednosti kalija i kreatinina u serumu. Ne postoji iskustvo u vezi primjene Pritora u bolesnika kojima je nedavno transplantiran bubreg.

Intravaskularna hipovolemija

Simptomatska hipotenzija, osobito nakon prve doze Pritora, može se pojaviti u bolesnika koji imaju depleciju volumena i/ili natrija zbog snažne terapije diureticima, prehrane s ograničenim unosom soli, proljeva ili povraćanja. Takva stanja moraju se korigirati prije primjene Pritora. Deplecija volumena i/ili natrija se mora korigirati prije primjene Pritora.

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.

Ostala stanja sa stimulacijom sustava renin-angiotenzin-aldosteron

U bolesnika čiji vaskularni tonus i funkcija bubrega ovise prvenstveno o djelovanju sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca ili osnovnom bolešću bubrega, uključujući stenozu bubrežne arterije) liječenje lijekovima koji utječu na ovaj sustav, kao što je telmisartan, je povezano s akutnom hipotenzijom, hiperazotemijom, oligurijom ili rijetko, akutnim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.8).

Primarni aldosteronizam

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom općenito ne reagiraju na antihipertenzive koji djeluju putem inhibicije sustava renin-angiotenzin. Stoga se ne preporučuje primjena telmisartana.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofička kardiomiopatija

Kao i s ostalim vazodilatatorima, potreban je poseban oprez u bolesnika koji imaju aortalnu ili mitralnu stenozu ili opstruktivnu hipertrofičnu kardiomiopatiju.

Bolesnici s dijabetesom liječeni inzulinom ili antidijabeticima

U ovih bolesnika hipoglikemija se može pojaviti kod liječenja telmisartanom. Stoga, u ovih bolesnika treba adekvatno kontrolirati glukozu u krvi. Može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili antidijabetika, kada je to indicirano.

Hiperkalijemija

Primjena lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron može izazvati hiperkalijemiju.

U starijih osoba, bolesnika s insuficijencijom bubrega, dijabetičara, bolesnika koji se istodobno liječe drugim lijekovima koji mogu povećati razinu kalija i/ili bolesnika s interkurentnim događajima, hiperkalijemija može imati smrtni ishod.

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

Glavni faktori rizika za hiperkalijemiju koji se moraju razmotriti su:

- Dijabetes melitus, poremećaj funkcije bubrega, dob (>70 godina).
- Kombinacija s jednim ili više drugih lijekova koji utječu na sustav renin-angiotenzin-aldosteron i/ili dodacima kalija. Lijekovi ili terapijske klase lijekova koji mogu izazvati hiperkalijemiju su nadomjesci soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij, ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore), heparin, imunosupresivi (ciklosporin ili takrolimus) i trimetoprim.
- Interkurentni događaji, osobito dehidracija, akutna dekompenzacija srca, metabolička acidoza, pogoršanje funkcije bubrega, iznenadno pogoršanje stanja bubrega (npr. infektivne bolesti), liza stanica (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, produljena trauma).

Preporučuje se pažljivo pratiti kalij u serumu rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži sorbitol (E420). Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati Pritor.

Etničke razlike

Kao što je uočeno za inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima, telmisartan i drugi antagonisti receptora angiotenzina II su manje učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka u osoba crne rase nego u osoba koje nisu crne rase, možda zbog veće prevalencije stanja sa sniženim vrijednostima renina u populaciji crne rase s hipertenzijom.

Ostalo

Kao i kod drugih antihipertenzivnih lijekova, prekomjerno snižavanje krvnog tlaka u bolesnika s ishemijskom kardiopatijom ili ishemijskom kardiovaskularnom bolešću može rezultirati infarktom miokarda ili moždanim udarom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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 se povećava u slučaju kombinacije s drugim lijekovima koji također mogu izazvati hiperkalijemiju (nadmjesci 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 nadmjesecima soli koje sadrže kalij. Kombinacija s ACE-inhibitorima ili NSAIL, 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 nadmjeseci 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 (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2-inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II. U pojedinih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i inhibitora ciklooksigenaze može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba prikladno hidrirati te je potrebno razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, a zatim periodično.

U jednom ispitivanju istodobna primjena telmisartana i ramiprila dovela je do porasta do 2,5 puta u AUC₀₋₂₄ i C_{max} ramiprila i ramiprilata. Klinički značaj ovog 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 se može 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, 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)

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.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni Pritora 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, oligohidramnij, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (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 moraju se pažljivo pratiti radi hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

Budući da ne postoje dostupni podaci o primjeni Pritora tijekom dojenja, primjena Pritora se ne preporučuje i prednost se daje drugim lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilima tijekom dojenja, osobito tijekom razdoblja dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima učinci Pritora na plodnost muškaraca i žena nisu uočeni.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prilikom upravljanja vozilima ili strojevima, povremeno može doći do pojave omaglice ili pospanosti, kada se uzima antihipertenzivna terapija poput Pritora.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Teške nuspojave obuhvaćaju anafilaktičku reakciju i angioedem koji se mogu rijetko pojaviti ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) 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 uključivala 21 642 bolesnika liječena telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, u trajanju do 6 godina.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave su poredane po kategorijama učestalosti prema sljedećem pravilu: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

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

Infekcije i infestacije

Manje često: Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis, infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis
Rijetko: Sepsa uključujući smrtni ishod ¹

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: Anemija
Rijetko: Eozinofilija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Anafilaktička reakcija, preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: Hiperkalijemija
Rijetko: Hipoglikemija (u bolesnika sa šećernom bolešću)

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Nesanica, depresija
Rijetko: Anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: Sinkopa
Rijetko: Somnolencija

Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaj vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: Vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često: Bradikardija
Rijetko: Tahikardija

Krvožilni poremećaji

Manje često: Hipotenzija ², ortostatska hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: Dispneja, kašalj
Vrlo rijetko: Bolest plućnog intersticija ⁴

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, flatulencija, povraćanje
Rijetko: Suha usta, nelagoda u želucu, disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre ³

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: Pruritus, hiperhidroza, osip
Rijetko: Angioedem (također sa smrtnim ishodom), ekcem, eritem, urtikarija, osip od lijeka, toksični osip kože

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: Bol u leđima (npr. išijas), grčevi mišića, mijalgija,
Rijetko: Artralgija, bol u ekstremitetima, bol tetiva (simptomi poput tendinitisa)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: Oštećenje funkcije bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Bol u prsima, astenija (slabost)
Rijetko: Bolest nalik gripi

Pretrage

Manje često: Povišeni kreatinin u krvi
Rijetko: Sniženi hemoglobin, povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi, povišeni jetreni enzimi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi

1, 2, 3, 4: za daljnje opise, molimo vidjeti pod “*Opis odabranih nuspojava*”.

Opis odabranih nuspojava

Sepsa

U ispitivanju PROFESS uočena je povećana incidencija sepse s telmisartanom u usporedbi s placebom. Taj događaj može biti slučajan 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 bolesnika u Japanu. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

Bolest plućnog intersticija

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je vremenska povezanost slučajeva intersticijske bolesti pluća 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 predoziranja u ljudi.

Simptomi

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

Zbrinjavanje

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 se moraju često pratiti. Ako se pojavi hipotenzija, bolesnika treba polegnuti na leđa i brzo dati nadomjestke soli i volumena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antagonisti angiotenzina II, čisti, ATK oznaka: C09CA07.

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT₁ podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje nikakvo parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom. Razine aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. 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 izazvanog angiotenzinom II. Inhibitorni učinak se održava tijekom 24 sata, a još uvijek se može izmjeriti do 48 sati.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje esencijalne hipertenzije

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 je stalno prisutan tijekom 24 sata nakon doziranja te uključuje posljednja 4 sata prije sljedeće doze, kako je prikazano ambulantnim mjerenjima krvnog tlaka. Ovo je potvrđeno omjerima minimalnih do maksimalnih vrijednosti koje su konstantno bile iznad 80 % nakon doza od 40 i 80 mg telmisartana u placebo 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 tiču dijastoličkog krvnog tlaka (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 na hipotenzivno djelovanje tek treba definirati. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s onom od tvari 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.

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje (prema engl. **ON**going Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) uspoređivalo je učinke telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode u 25620 bolesnika u dobi od 55 godina ili starijih, s anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti ili s dijabetes melitusom tipa 2 s dokazanim oštećenjima ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijeve klijetke, makro- ili mikroalbuminurija), koji su populacija s rizikom pojave kardiovaskularnih događaja.

Bolesnici su randomizirani u jednu od tri sljedeće skupine liječenja: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ili kombinacija telmisartana 80 mg i ramiprila 10 mg (n = 8502) uz prosječno trajanje praćenja od 4,5 godina.

Telmisartan je pokazao sličan učinak ramiprilu u smanjenju primarnog složenog ishoda kojeg čine kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca. Incidencija primarnog ishoda bila je slična u skupinama na telmisartanu (16,7 %) i ramiprilu (16,5 %). Omjer rizika za telmisartan u odnosu na ramipril bio je 1,01 (97,5 % CI 0,93 – 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 na granici od 1,13). Stopa općeg mortaliteta iznosila je 11,6 % u bolesnika liječenih telmisartanom odnosno 11,8 % u bolesnika liječenih ramiprilom.

Pokazalo se da je telmisartan slično učinkovit kao i ramipril u prethodno određenom sekundarnom ishodu uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], u primarnom ishodu referentnog ispitivanja HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) koje je ispitivalo učinak ramiprila u odnosu na placebo.

Bolesnici s netolerancijom na ACE-I randomizirani u TRANSCEND ispitivanju, s inače sličnim kriterijima uključenosti kao u ONTARGET ispitivanju, randomizirani su na telmisartan 80 mg (n=2954) ili placebo (n=2972), oboje davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u incidenciji primarnog složenog 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)]. Dokazana je korist liječenja telmisartanom u usporedbi s placebom u prethodno određenom sekundarnom složenom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije dokazana koristi u odnosu na kardiovaskularni mortalitet (omjer hazarda 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

Kašalj i angioedem rjeđe su zabilježeni u bolesnika liječenih telmisartanom nego u bolesnika liječenih ramiprilom, dok je hipotenzija češće zabilježena s telmisartanom.

Kombiniranje telmisartana s ramiprilom nije imalo dodatnu korist u odnosu na sam ramipril ili telmisartan. Kardiovaskularni mortalitet i opći mortalitet u ovoj su kombinaciji bili brojčano veći. Nadalje, u skupini koja je primala kombinaciju postojala je znatno veća incidencija hiperkalijemije, zatajenja bubrega, hipotenzije i sinkope. Stoga se primjena kombinacije telmisartana i ramiprila ne preporučuje u ovoj populaciji.

U ispitivanju „Preventivni režim za učinkovito izbjegavanje drugog moždanog udara“ (PRoFESS, od engl. “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse za

telmisartan u usporedbi s placebom, 0,70 % u odnosu na 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]. Incidencija smrtnih slučajeva od sepse bila je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Uočena povećana stopa pojave sepse povezane s primjenom telmisartana može biti slučajna ili povezana s trenutno nepoznatim mehanizmom.

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.”

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Pritora u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu ustanovljene.

Učinci snižavanja krvnog tlaka dviju doza telmisartana ocjenjivani su na 76 hipertenzivnih bolesnika s uvelike pretjeranom težinom u dobi od 6 do < 18 godina (tjelesna težina ≥ 20 kg i ≤ 120 kg, srednja vrijednost 74,6 kg), nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg (n = 29 liječenih) ili 2 mg/kg (n = 31 liječenih) tijekom četverotjednog razdoblja liječenja. Uključivanjem prisustvo sekundarne hipertenzije nije ispitivano. Kod pojedinih ispitivanih bolesnika primjenjivane doze bile su više od preporučenih za liječenje hipertenzije u odrasle populacije, čime je postignuta dnevna doza usporediva s 160 mg koja je bila testirana na odraslim osobama. Nakon prilagodbe doznih učinaka skupine prosječna promjena SKT-a u odnosu na početnu vrijednost (primarni cilj) bila je -14,5 (1,7) mm Hg u skupini na 2 mg/kg telmisartana, -9,7 (1,7) mm Hg u skupini na 1 mg/kg telmisartana, te -6,0 (2,4) u skupini na placebo. Prilagođene promjene DKT-a u odnosu na početnu vrijednost bile su -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg odnosno -3,5 (2,1) mm Hg. Promjena je bila ovisna o dozi. Sigurnost i djelotvornost podataka iz ovog ispitivanja na bolesnicima u dobi od 6 do < 18 godina starosti smatrale su se općenito sličnima onima primijećenima kod odraslih osoba. Sigurnost dugotrajnog liječenja telmisartanom kod djece i adolescenata nisu ocjenjivane.

Povećanje eozinofila prijavljeno u ovoj skupini bolesnika nije zabilježeno kod odraslih. Njegov klinički značaj i relevantnost nisu poznati.

Ovi klinički podaci ne dozvoljavaju donošenje zaključaka o djelotvornosti i sigurnosti telmisartana u hipertenzivnoj pedijatrijskoj populaciji.

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 su slične bez obzira uzima li se telmisartan natašte ili s hranom.

Linearnost/nelinearnost

Ne očekuje se da malo smanjenje AUC izaziva smanjenje terapijske djelotvornosti. 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 kiselinski glikoprotein. Srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) je oko 500 l.

Biotransformacija

Telmisartan se metabolizira konjugacijom na glukuronid osnovnog spoja. Nije pokazana farmakološka aktivnost za konjugat.

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 u jetri (oko 1500 ml/min).

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 stanje ravnoteže telmisartana kod djece i adolescenata, te ispitivanje razlika povezanih s dobi. Iako je ispitivanje bilo premalo za razumnu ocjenu farmakokinetike djece ispod 12 godine starosti, rezultati su općenito bili konzistentni s otkrićima kod odraslih osoba te potvrđuju nelinearnost telmisartana, osobito za C_{max} .

Spol

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

Stariji

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.

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 čija ekspozicija je usporediva 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. Ozljeda na sluznici želuca (erozija, ulkusi ili upala) također je primijećena 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.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

povidon (K25)
meglumin
natrijev hidroksid
sorbitol (E420)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Pritor 20 mg tablete

3 godine

Pritor 40 mg i 80 mg tablete

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminij blisteri (PA/PA/Al/PVC/Al). Jedan blister sadrži 7 ili 10 tableta.

Pritor 20 mg tablete

Veličine pakiranja: Blister s 14, 28, 30, 56, 90 ili 98 tableta.

Pritor 40 mg i 80 mg tablete

Veličine pakiranja: blister s 14, 28, 30, 56, 98 ili 280 tableta ili perforirani blisteri djeljivi na jedinične doze s 28 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Telmisartan je potrebno čuvati u zatvorenom blisteru zbog higroskopskih svojstava tableta. Tablete se trebaju izvaditi iz blistera tek neposredno prije primjene.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

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

Pritor 20 mg tablete

EU/1/98/089/011 (14 tableta)

EU/1/98/089/012 (28 tableta)

EU/1/98/089/020 (30 tableta)

EU/1/98/089/013 (56 tableta)

EU/1/98/089/019 (90 tableta)

EU/1/98/089/014 (98 tableta)

Pritor 40 mg tablete

EU/1/98/089/001 (14 tableta)
EU/1/98/089/002 (28 tableta)
EU/1/98/089/021 (30 tableta)
EU/1/98/089/003 (56 tableta)
EU/1/98/089/017 (90 tableta)
EU/1/98/089/004 (98 tableta)
EU/1/98/089/005 (280 tableta)
EU/1/98/089/015 (28 x 1 tableta)

Pritor 80 mg tablete

EU/1/98/089/006 (14 tableta)
EU/1/98/089/007 (28 tableta)
EU/1/98/089/022 (30 tableta)
EU/1/98/089/008 (56 tableta)
EU/1/98/089/018 (90 tableta)
EU/1/98/089/009 (98 tableta)
EU/1/98/089/010 (280 tableta)
EU/1/98/089/016 (28 x 1 tableta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. prosinca 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11. prosinca 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04/2018

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.