

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 20 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 20 mg telmisartanu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 74,9 mg sorbitolu (E 420) i 28,5 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

20 mg: białe do prawie białych, okrągłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- i) jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienności serca lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- ii) cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego:

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do 80 mg jeden raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągnięte po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie stwierdzono, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności dostosowania dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych doświadczeń ze stosowaniem telmisartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub poddawanych hemodializie, u tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby dawka nie powinna być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie zaleca się podawania preparatu Tolura dzieciom w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Tabletki telmisartanu należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego

Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1)
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zaburzenia w odpływie żółci
- Ciężka niewydolność wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy podawać preparatu Tolura pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Preparat Tolura może być stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy podczas podawania preparatu Tolura. Brak danych dotyczących stosowania preparatu Tolura u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce preparatu Tolura, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem preparatu Tolura. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem preparatu Tolura.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

U wrażliwych pacjentów obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemię i zaburzenia czynności nerek (w tym ciężką niewydolność nerek) jako efekt hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków działających na ten układ. Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. dodawania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) do leczenia antagonistą receptora angiotensyny II) u pacjentów z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Postępowanie to powinno ograniczać się do indywidualnych przypadków i łączyć się ze ścisłą obserwacją czynności nerek.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków, takich jak telmisartan wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią lub rzadko, z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak, więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do śmierci.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu leków, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści i ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Leki lub grupy terapeutyczne leków, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory

ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.

- Zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ciężka niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

Zaleca się szczególne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Preparat Tolura zawiera sorbitol (E 420). Preparatu Tolura nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Laktoza

Preparat Tolura zawiera laktozę. Preparat Tolura nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub z chorobą wieńcową może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzone zostały tylko u osób dorosłych.

Tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim).

Wystąpienie hiperkaliemii jest uzależnione od obecności czynników ryzyka. Zagrożenie zwiększa się w przypadku skojarzonego leczenia wyżej wymienionymi lekami. Ryzyko jest szczególnie duże w przypadku skojarzonego leczenia z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i substytutami soli zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne, jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

Nie zalecane jednoczesne stosowanie

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak telmisartan, osłabiają utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich równoczesne stosowanie jest wskazane ze względu

na stwierdzoną hipokaliemię, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności było obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz, rzadko, z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksyzgenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ciężką niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze telmisartanu może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące leki mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnie)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania preparatu Tolura u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć stosowanie alternatywnej metody leczenia.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania preparatu Tolura podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu Tolura na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak mieć na uwadze, że podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą czasami wystąpić zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych po telmisartanie była podobna jak po placebo (41,4 % v. 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane zebrano z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu leku do obrotu. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech

długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 lat.

b. Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenia dróg moczowych w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok
Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość,
Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkalemia
Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenna, depresja
Rzadko: Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia
Rzadko: Tachykardia

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: Niedociśnienie², niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty
Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia czynności wątroby³

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni

Rzadko: Bóle stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek, w tym ciężka niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, astenia (osłabienie)

Rzadko: Objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Rzadko: Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej we krwi

1,2,3: szczegółowy opis, patrz punkt 4.8.c.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

1. Posocznica

W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz również punkt 5.1).

2. Niedociśnienie

Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

3. Nieprawidłowa czynność wątroby / zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/ zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciężką niewydolność nerek.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia preparatu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W

leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole i płyny oraz objętość wewnątrznaczyniową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II; kod ATC: C09CA07.

Mechanizm działania

Telmisartan jest aktywnym, po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT₁). Dzięki dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT₁ receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznanne są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak, więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godz. i można je stwierdzić w dalszym ciągu do 48 godz.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe występuje stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godz. od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godz. przed przyjęciem następnej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (ang. trough to peak ratio), stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych

telmisartanem, była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (**O**Ngoing **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%), ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonymu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PROfESS (ang. Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi około 50 %. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godz. od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Liniowość/nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak liniowej zależności między dawkami a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych, nieposiadających aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmięnionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi < 1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Specjalne grupy pacjentów

Wpływ leku z uwzględnieniem płci

Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Działaniom niepożądanym, wynikającym z działania farmakologicznego, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (K30)
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Laktoza jednowodna
Sorbitol (E 420)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Al/PVC, Al. Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90, lub 98 tabletek, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/10/632/001

28 tabletek: EU/1/10/632/002

30 tabletek: EU/1/10/632/003

56 tabletek: EU/1/10/632/004

84 tabletek: EU/1/10/632/005

90 tabletek: EU/1/10/632/006

98 tabletek: EU/1/10/632/007

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04/ 06/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 40 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 149,8 mg sorbitolu (E 420) i 57 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

40 mg: białe do prawie białych, dwuwypukłe, owalne tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

i) jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienności serca lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub

ii) cukrzycy typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego:

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do 80 mg jeden raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągnięte po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie stwierdzono, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności dostosowania dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych doświadczeń ze stosowaniem telmisartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub poddawanych hemodializie, u tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby dawka nie powinna być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie zaleca się podawania preparatu Tolura dzieciom w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Tabletki telmisartanu należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego

Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1)
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zaburzenia w odpływie żółci
- Ciężka niewydolność wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy podawać preparatu Tolura pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Preparat Tolura może być stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy podczas podawania preparatu Tolura. Brak danych dotyczących stosowania preparatu Tolura u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce preparatu Tolura, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem preparatu Tolura. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem preparatu Tolura.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

U wrażliwych pacjentów obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemię i zaburzenia czynności nerek (w tym ciężką niewydolność nerek) jako efekt hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków działających na ten układ. Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. dodawania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) do leczenia antagonistą receptora angiotensyny II) u pacjentów z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Postępowanie to powinno ograniczać się do indywidualnych przypadków i łączyć się ze ścisłą obserwacją czynności nerek.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków, takich jak telmisartan wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią lub rzadko, z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak, więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do śmierci.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu leków, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści i ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Leki lub grupy terapeutyczne leków, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory

ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.

- Zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ciężka niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

Zaleca się szczególne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Preparat Tolura zawiera sorbitol (E 420). Preparatu Tolura nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Laktoza

Preparat Tolura zawiera laktozę. Preparat Tolura nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub z chorobą wieńcową może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzone zostały tylko u osób dorosłych.

Tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim).

Wystąpienie hiperkaliemii jest uzależnione od obecności czynników ryzyka. Zagrożenie zwiększa się w przypadku skojarzonego leczenia wyżej wymienionymi lekami. Ryzyko jest szczególnie duże w przypadku skojarzonego leczenia z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i substytutami soli zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne, jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

Nie zalecane jednoczesne stosowanie

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak telmisartan, osłabiają utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich równoczesne stosowanie jest wskazane ze względu

na stwierdzoną hipokaliemię, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności było obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz, rzadko, z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ciężką niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejse leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze telmisartanu może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące leki mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnie)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania preparatu Tolura u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć stosowanie alternatywnej metody leczenia.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania preparatu Tolura podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu Tolura na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak mieć na uwadze, że podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą czasami wystąpić zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych po telmisartanie była podobna jak po placebo (41,4 % v. 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane zebrano z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu leku do obrotu. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech

długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 lat.

b. Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenia dróg moczowych w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok
Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość,
Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkalemia
Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenna, depresja
Rzadko: Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia
Rzadko: Tachykardia

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: Niedociśnienie², niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Dusznica

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty
Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia czynności wątroby³

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni

Rzadko: Bóle stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek, w tym ciężka niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, astenia (osłabienie)

Rzadko: Objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Rzadko: Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej we krwi

1,2,3: szczegółowy opis, patrz punkt 4.8.c.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

1. Posocznica

W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz również punkt 5.1).

2. Niedociśnienie

Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

3. Nieprawidłowa czynność wątroby / zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/ zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciężką niewydolność nerek.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia preparatu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W

leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole i płyny oraz objętość wewnątrznaczyniową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II; kod ATC: C09CA07.

Mechanizm działania

Telmisartan jest aktywnym, po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT₁). Dzięki dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT₁ receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak, więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godz. i można je stwierdzić w dalszym ciągu do 48 godz.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe występuje stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godz. od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godz. przed przyjęciem następnej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (ang. trough to peak ratio), stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych

telmisartanem, była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (**O**Ngoing Telmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%), ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonymu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PROfESS (ang. Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi około 50 %. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godz. od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Liniowość/nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak liniowej zależności między dawkami a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteina. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych, nieposiadających aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi < 1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Specjalne grupy pacjentów

Wpływ leku z uwzględnieniem płci

Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Działaniom niepożądanym, wynikającym z działania farmakologicznego, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (K30)
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Laktoza jednowodna
Sorbitol (E 420)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Al/PVC, Al. Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90, lub 98 tabletek, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/10/632/008
28 tabletek: EU/1/10/632/009
30 tabletek: EU/1/10/632/010
56 tabletek: EU/1/10/632/011
84 tabletek: EU/1/10/632/012
90 tabletek: EU/1/10/632/013
98 tabletek: EU/1/10/632/014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04/ 06/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 80 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu.

Substancje pomocnicze:

Każda tabletki zawiera 299,7 mg sorbitolu (E 420) i 114 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

80 mg: białe do prawie białych, dwuwypukłe tabletki w kształcie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z:

- i) jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienności serca lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- ii) cukrzycą typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego:

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do 80 mg jeden raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągnięte po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym:

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie stwierdzono, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności dostosowania dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

Specjalne grupy pacjentów:

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych doświadczeń ze stosowaniem telmisartanu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub poddawanych hemodializie, u tych pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii od dawki 20 mg (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby dawka nie powinna być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania, nie zaleca się podawania preparatu Tolura dzieciom w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Tabletki telmisartanu należy przyjmować doustnie raz na dobę, popijając płynem. Produkt można przyjmować niezależnie od posiłków.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego

Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1)
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zaburzenia w odpływie żółci
- Ciężka niewydolność wątroby

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy podawać preparatu Tolura pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Preparat Tolura może być stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy podczas podawania preparatu Tolura. Brak danych dotyczących stosowania preparatu Tolura u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce preparatu Tolura, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem preparatu Tolura. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem preparatu Tolura.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron

U wrażliwych pacjentów obserwowano obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemię i zaburzenia czynności nerek (w tym ciężką niewydolność nerek) jako efekt hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania leków działających na ten układ. Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. dodawania inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) do leczenia antagonistą receptora angiotensyny II) u pacjentów z dobrze kontrolowanym ciśnieniem tętniczym. Postępowanie to powinno ograniczać się do indywidualnych przypadków i łączyć się ze ścisłą obserwacją czynności nerek.

Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków, takich jak telmisartan wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią, oligurią lub rzadko, z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak, więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, lub kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do śmierci.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu leków, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści i ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (> 70 lat)
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Leki lub grupy terapeutyczne leków, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory

ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprim.

- Zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ciężka niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

Zaleca się szczególne kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

Sorbitol

Preparat Tolura zawiera sorbitol (E 420). Preparatu Tolura nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Laktoza

Preparat Tolura zawiera laktozę. Preparat Tolura nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Inne

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwinną lub z chorobą wieńcową może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzone zostały tylko u osób dorosłych.

Tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprim).

Wystąpienie hiperkaliemii jest uzależnione od obecności czynników ryzyka. Zagrożenie zwiększa się w przypadku skojarzonego leczenia wyżej wymienionymi lekami. Ryzyko jest szczególnie duże w przypadku skojarzonego leczenia z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i substytutami soli zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne, jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

Nie zalecane jednoczesne stosowanie

Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak telmisartan, osłabiają utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich równoczesne stosowanie jest wskazane ze względu

na stwierdzoną hipokaliemię, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Lit

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności było obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz, rzadko, z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksyzgenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ciężką niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości AUC_{0-24} i C_{max} ramiprylu i ramiprylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze telmisartanu może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące leki mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.

Kortykosteroidy (podawane ogólnie)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania preparatu Tolura u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć stosowanie alternatywnej metody leczenia.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania preparatu Tolura podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu Tolura na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu preparatu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Należy jednak mieć na uwadze, że podczas leczenia nadciśnienia tętniczego mogą czasami wystąpić zawroty głowy lub senność.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych po telmisartanie była podobna jak po placebo (41,4 % v. 43,9 %) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą pacjenta. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane zebrano z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu leku do obrotu. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech

długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 lat.

b. Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenia dróg moczowych w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok
Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość,
Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkalemia
Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenna, depresja
Rzadko: Niepokój

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Omdlenie

Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia
Rzadko: Tachykardia

Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: Niedociśnienie², niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty
Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt żołądka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/ zaburzenia czynności wątroby³

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni

Rzadko: Bóle stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek, w tym ciężka niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, astenia (osłabienie)

Rzadko: Objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Rzadko: Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej we krwi

1,2,3: szczegółowy opis, patrz punkt 4.8.c.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

1. Posocznica

W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz również punkt 5.1).

2. Niedociśnienie

Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

3. Nieprawidłowa czynność wątroby / zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/ zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciężką niewydolność nerek.

Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia preparatu i nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W

leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywowanego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole i płyny oraz objętość wewnątrznaczyniową.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści angiotensyny II; kod ATC: C09CA07.

Mechanizm działania

Telmisartan jest aktywnym, po podaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora angiotensyny II (typ AT₁). Dzięki dużemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem AT₁ receptora, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT₁. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT₁. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT₂ oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak, więc nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godz. i można je stwierdzić w dalszym ciągu do 48 godz.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie przeciwnadciśnieniowe występuje stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się w czasie długotrwałej terapii.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godz. od przyjęcia preparatu, obejmując również okres ostatnich 4 godz. przed przyjęciem następnej dawki preparatu. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (ang. trough to peak ratio), stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany pacjentom z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych

telmisartanem, była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu ONTARGET (**O**Ngoing **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%), ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8% odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonymu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation **S**tudy), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończony zgonem, udaru mózgu niezakończony zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PROfESS (ang. Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi około 50 %. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ($AUC_{0-\infty}$) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godz. od przyjęcia preparatu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy telmisartan był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

Liniowość/nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak liniowej zależności między dawkami a stężeniem w osoczu krwi. C_{max} i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (> 99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{dss}) wynosi około 500 l.

Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych, nieposiadających aktywności farmakologicznej.

Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji > 20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmięnionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi < 1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy (Cl_{tot}) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

Specjalne grupy pacjentów

Wpływ leku z uwzględnieniem płci

Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u pacjentów w wieku powyżej i poniżej 65 lat.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Działaniom niepożądanym, wynikającym z działania farmakologicznego, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon (K30)
Meglumina
Sodu wodorotlenek
Laktoza jednowodna
Sorbitol (E 420)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii OPA/Al/PVC, Al. Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90, lub 98 tabletek, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/10/632/015

28 tabletek: EU/1/10/632/016

30 tabletek: EU/1/10/632/017

56 tabletek: EU/1/10/632/018

84 tabletek: EU/1/10/632/019

90 tabletek: EU/1/10/632/020

98 tabletek: EU/1/10/632/021

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04/ 06/2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Krka, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto,
Słowenia

Krka-POLSKA Sp. z o.o.
ul. Równoległa 5
Warszawa
Polska

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dopuszczenia do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSURs)

Plan składania PSUR dla produktu leczniczego Tolura tabletki powinien być dostosowany do planu składania PSUR dla produktu leczniczego referencyjnego. Zatem podmiot odpowiedzialny będzie składać coroczne raporty o bezpieczeństwie, chyba, że CHMP wskaże inaczej.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 20 mg tabletki

Telmisartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 20 mg telmisartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

56 tabletek

84 tabletki

90 tabletek

98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/10/632/001
28 tabletek: EU/1/10/632/002
30 tabletek: EU/1/10/632/003
56 tabletek: EU/1/10/632/004
84 tabletek: EU/1/10/632/005
90 tabletek: EU/1/10/632/006
98 tabletek: EU/1/10/632/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Tolura 20 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

BLISTER (folia OPA/Al/PVC, Al)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 20 mg tabletki

Telmisartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tylko na blistrach zawierających po 7 tabletek

Pn

Wt

Śr

Cz

Pt

So

N

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolura 40 mg tabletki

Telmisartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

56 tabletek

84 tabletki

90 tabletek

98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/10/632/008
28 tabletek: EU/1/10/632/009
30 tabletek: EU/1/10/632/010
56 tabletek: EU/1/10/632/011
84 tabletek: EU/1/10/632/012
90 tabletek: EU/1/10/632/013
98 tabletek: EU/1/10/632/014

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Tolura 40 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

BLISTER (folia OPA/Al/PVC, Al)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 40 mg tabletki

Telmisartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tylko na blistrach zawierających po 7 tabletek

Pn
Wt
Śr
Cz
Pt
So
N

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 80 mg tabletki

Telmisartan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

56 tabletek

84 tabletki

90 tabletek

98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501, Novo mesto, Słowenia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14 tabletek: EU/1/10/632/015
28 tabletek: EU/1/10/632/016
30 tabletek: EU/1/10/632/017
56 tabletek: EU/1/10/632/018
84 tabletek: EU/1/10/632/019
90 tabletek: EU/1/10/632/020
98 tabletek: EU/1/10/632/021

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM**

Tolura 80 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH

BLISTER (folia OPA/Al/PVC, Al)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 80 mg tabletki

Telmisartan

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tylko na blistrach zawierających po 7 tabletek

Pn
Wt
Śr
Cz
Pt
So
N

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tolura 20 mg tabletki

Telmisartan

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tolura i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tolura
3. Jak stosować lek Tolura
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tolura
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TOLURA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Tolura należy do grupy leków, określanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Lek Tolura hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne rozkurczają się, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.

Lek Tolura jest stosowany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego (wysokiego ciśnienia tętniczego krwi). Określenie „samoistne” oznacza, że wysokie ciśnienie krwi nie jest spowodowane przez inną chorobę.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co czasami może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

Lek Tolura jest również stosowany w celu zmniejszenia częstości występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca) u pacjentów z grup ryzyka, czyli takich, u których stwierdzono zmniejszony dopływ krwi do serca lub nóg, którzy przebyli udar mózgu lub u których stwierdzono cukrzycę.

Lekarz poinformuje pacjenta, czy należy do grupy ryzyka wystąpienia powyższych zaburzeń.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TOLURA

Kiedy nie stosować leku Tolura

- Jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na telmisartan lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Tolura (wszystkie składniki leku wymieniono w punkcie „Inne informacje”);

- Po trzecim miesiącu ciąży (należy również unikać stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);
- Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (problemy z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed zażyciem leku Tolura.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tolura

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- Choroba nerek lub przeszczep nerki;
- Zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- Choroba wątroby;
- Zaburzenia dotyczące serca;
- Zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub występuje u niego niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (diuretyków), diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- Zwiększone stężenie potasu we krwi;
- Cukrzyca.

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego lub znieczulenia, należy powiadomić lekarza o przyjmowaniu leku Tolura.

Nie zaleca się stosowania leku Tolura u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, lek Tolura może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej.

Stosowanie leku Tolura z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Tolura poniżej wymienionych leków:

- Preparatów litu, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji.
- Leków, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takich jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas (niektóre diuretyki), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyki o nazwie trimetoprim.

- Leków moczopędnych (diuretyków), zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach razem z lekiem Tolura, ponieważ mogą prowadzić do znacznej utraty wody z organizmu i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (niedociśnienia).

Tak jak w przypadku innych leków obniżających ciśnienie krwi, działanie leku Tolura może być zmniejszone, gdy jest on przyjmowany z lekami z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen) lub kortykosteroidami.

Lek Tolura może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie leku Tolura z jedzeniem i pićm

Lek Tolura można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Tolura przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i przepisze inny lek zamiast leku Tolura. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Lek Tolura nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inny lek, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leku Tolura na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Niektórzy pacjenci leczeni z powodu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą odczuwać zawroty głowy lub zmęczenie. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Tolura

Lek Tolura zawiera laktozę i sorbitol (E 420).

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, powinien on skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tolura.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TOLURA

Lek Tolura należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze. Lek Tolura można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć popijając wodą lub innym płynem, nie zawierającym alkoholu. Ważne jest, aby lek Tolura przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Tolura jest zbyt mocne lub zbyt słabe należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi, dla większości pacjentów, jedną tabletkę o mocy 40 mg raz na dobę, co zapewnia kontrolę ciśnienia tętniczego przez

24 godziny. Lekarz może zalecić stosowanie mniejszej dawki, wynoszącej jedną tabletkę o mocy 20 mg na dobę. Lek Tolura może być także podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym (diuretykiem), takim jak hydrochlorotiazyd, który nasila działanie przeciwnadciśnieniowe leku Tolura.

W celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi jedną tabletkę o mocy 80 mg raz na dobę. Na początku leczenia należy często kontrolować ciśnienie krwi.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż 40 mg raz na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tolura

Jeśli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Tolura

W przypadku pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następnie kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta w ciągu całego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy ponownie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Tolura może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według następującej częstości występowania:

Bardzo często	występują u więcej niż u 1 na 10 pacjentów
Często	występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
Niezbyt często	występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
Rzadko	występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko	występują u mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko, ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem.

Możliwe działania niepożądane leku Tolura:

Częste działania niepożądane mogą obejmować:

Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie) u osób leczonych w celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niezbyt częste działania niepożądane mogą obejmować:

Zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu w osoczu, trudności z zasypianiem, obniżenie nastroju (depresja), omdlenie, uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia obwodowego), wolną czynność serca (bradykardię), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), duszność, ból brzucha, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, wymioty, świąd, nadmierne pocenie się, wysypkę polekową, ból pleców, kurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej, uczucie osłabienia i zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Rzadkie działania niepożądane mogą obejmować:

Posocznicę* (często nazywaną zatruciem krwi, będącą ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, które może prowadzić do zgonu), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), małą liczbę płytek krwi (małopłytkowość), ciężką reakcję alergiczną (reakcja anafilaktyczna), reakcje alergiczne (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenie cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), uczucie niepokoju, zaburzenia widzenia, szybką czynność serca (tachykardia), suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt żołądka, zaburzenia czynności wątroby**, gwałtowny obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), wypryski (choroba skóry), zacerwienie skóry, pokrzywkę, ciężką wysypkę polekową, ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien, objawy grypopodobne, zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka we krwi), zwiększone stężenie kwasu moczowego, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

*W długoterminowym badaniu z udziałem ponad 20 000 pacjentów, posocznica występowała częściej u pacjentów leczonych telmisartanem w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali telmisartanu. Zdarzenie może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem.

** Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TOLURA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tolura po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tolura

- Substancją czynną leku jest telmisartan. Każda tabletkę zawiera 20 mg telmisartanu.
- Inne składniki leku to powidon (K30), meglumina, sodu wodorotlenek, laktoza jednowodna, sorbitol (E 420), magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Tolura i co zawiera opakowanie

Lek Tolura 20 mg to białe do prawie białych, okrągłe tabletki.

Lek Tolura dostępny jest w opakowaniach zawierających po 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek w blisterach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórcy

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Tel +31 (0)75 6120511

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 6060

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 658

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

Polska

KRKA Polska Sp.z.o.o
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

España

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 34 (0)61 5089 809

Portugal

KRKA Farmacêutica, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

France

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 39 069448827

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 402 (0)1 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tolura 40 mg tabletki

Telmisartan

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tolura i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tolura
3. Jak stosować lek Tolura
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tolura
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TOLURA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Tolura należy do grupy leków, określanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Lek Tolura hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne rozkurczają się, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.

Lek Tolura jest stosowany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego (wysokiego ciśnienia tętniczego krwi). Określenie „samoistne” oznacza, że wysokie ciśnienie krwi nie jest spowodowane przez inną chorobę.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co czasami może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

Lek Tolura jest również stosowany w celu zmniejszenia częstości występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca) u pacjentów z grup ryzyka, czyli takich, u których stwierdzono zmniejszony dopływ krwi do serca lub nóg, którzy przebyli udar mózgu lub, u których stwierdzono cukrzycę.

Lekarz poinformuje pacjenta, czy należy do grupy ryzyka wystąpienia powyższych zaburzeń.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TOLURA

Kiedy nie stosować leku Tolura

- Jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na telmisartan lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Tolura (wszystkie składniki leku wymieniono w punkcie „Inne informacje”);

- Po trzecim miesiącu ciąży (należy również unikać stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);
- Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (problemy z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed zażyciem leku Tolura.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tolura

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- Choroba nerek lub przeszczep nerki;
- Zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- Choroba wątroby;
- Zaburzenia dotyczące serca;
- Zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub występuje u niego niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (diuretyków), diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- Zwiększone stężenie potasu we krwi;
- Cukrzyca.

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego lub znieczulenia, należy powiadomić lekarza o przyjmowaniu leku Tolura.

Nie zaleca się stosowania leku Tolura u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, lek Tolura może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej.

Stosowanie leku Tolura z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Tolura poniżej wymienionych leków:

- Preparatów litu, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji.
- Leków, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takich jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas (niektóre diuretyki), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyki o nazwie trimetoprim.

- Leków moczopędnych (diuretyków), zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach razem z lekiem Tolura, ponieważ mogą prowadzić do znacznej utraty wody z organizmu i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (niedociśnienia).

Tak jak w przypadku innych leków obniżających ciśnienie krwi, działanie leku Tolura może być zmniejszone, gdy jest on przyjmowany z lekami z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen) lub kortykosteroidami.

Lek Tolura może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie leku Tolura z jedzeniem i pićm

Lek Tolura można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Tolura przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i przepisze inny lek zamiast leku Tolura. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Lek Tolura nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inny lek, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leku Tolura na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Niektórzy pacjenci leczeni z powodu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą odczuwać zawroty głowy lub zmęczenie. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Tolura

Lek Tolura zawiera laktozę i sorbitol (E 420).

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, powinien on skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tolura.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TOLURA

Lek Tolura należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze. Lek Tolura można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć popijając wodą lub innym płynem, nie zawierającym alkoholu. Ważne jest, aby lek Tolura przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Tolura jest zbyt mocne lub zbyt słabe należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi, dla większości pacjentów, jedną tabletkę o mocy 40 mg raz na dobę, co zapewnia kontrolę ciśnienia tętniczego przez

24 godziny. Jednakże lekarz czasami może zalecić stosowanie mniejszej dawki, wynoszącej 20 mg lub większej dawki wynoszącej 80 mg. Lek Tolura może być także podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym (diuretykiem), takim jak hydrochlorotiazyd, który nasila działanie przeciwnadciśnieniowe leku Tolura.

W celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi jedną tabletkę o mocy 80 mg raz na dobę. Na początku leczenia należy często kontrolować ciśnienie krwi.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż 40 mg raz na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tolura

Jeśli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Tolura

W przypadku pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następnie kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta w ciągu całego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy ponownie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Tolura może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według następującej częstości występowania:

Bardzo często	występują u więcej niż u 1 na 10 pacjentów
Często	występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
Niezbyt często	występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
Rzadko	występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko	występują u mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko, ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem.

Możliwe działania niepożądane leku Tolura:

Częste działania niepożądane mogą obejmować:

Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie) u osób leczonych w celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niezbym częste działania niepożądane mogą obejmować:

Zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu w osoczu, trudności z zasypianiem, obniżenie nastroju (depresja), omdlenie, uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia obwodowego), wolną czynność serca (bradykardię), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), duszność, ból brzucha, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, wymioty, świąd, nadmierne pocenie się, wysypkę polekową, ból pleców, kurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej, uczucie osłabienia i zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Rzadkie działania niepożądane mogą obejmować:

Posocznice* (często nazywaną zatruciem krwi, będącą ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, które może prowadzić do zgonu), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), małą liczbę płytek krwi (małopłytkowość), ciężką reakcję alergiczną (reakcja anafilaktyczna), reakcje alergiczne (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenie cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), uczucie niepokoju, zaburzenia widzenia, szybką czynność serca (tachykardia), suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt żołądka, zaburzenia czynności wątroby**, gwałtowny obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), wypryski (choroba skóry), zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, ciężką wysypkę polekową, ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien, objawy grypopodobne, zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka we krwi), zwiększone stężenie kwasu moczowego, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

*W długoterminowym badaniu z udziałem ponad 20 000 pacjentów, posocznica występowała częściej u pacjentów leczonych telmisartanem w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali telmisartanu. Zdarzenie może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem.

**Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TOLURA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tolura po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tolura

- Substancją czynną leku jest telmisartan. Każda tabletkę zawiera 40 mg telmisartanu.

- Inne składniki leku to powidon (K30), meglumina, sodu wodorotlenek, laktoza jednowodna, sorbitol (E 420), magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Tolura i co zawiera opakowanie

Lek Tolura 40 mg to białe do prawie białych, dwuwypukłe, owalne tabletki.

Lek Tolura dostępny jest w opakowaniach zawierających po 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórcy

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 46 8 643 67 66

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel +31 (0)75 6120511

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Polska

KRKA Polska Sp.z.o.o

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

España

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 34 (0)61 5089 809

Portugal

KRKA Farmacêutica, Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

France

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 39 069448827

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 402 (0)1 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Tolura 80 mg tabletki

Telmisartan

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Tolura i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tolura
3. Jak stosować lek Tolura
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tolura
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK TOLURA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lek Tolura należy do grupy leków, określanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Lek Tolura hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne rozkurczają się, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.

Lek Tolura jest stosowany w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego (wysokiego ciśnienia tętniczego krwi). Określenie „samoistne” oznacza, że wysokie ciśnienie krwi nie jest spowodowane przez inną chorobę.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co czasami może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

Lek Tolura jest również stosowany w celu zmniejszenia częstości występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca) u pacjentów z grup ryzyka, czyli takich, u których stwierdzono zmniejszony dopływ krwi do serca lub nóg, którzy przebyli udar mózgu lub u których stwierdzono cukrzycę.

Lekarz poinformuje pacjenta, czy należy do grupy ryzyka wystąpienia powyższych zaburzeń.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TOLURA

Kiedy nie stosować leku Tolura

- Jeśli u pacjenta stwierdzono alergię (nadwrażliwość) na telmisartan lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Tolura (wszystkie składniki leku wymieniono w punkcie „Inne informacje”);

- Po trzecim miesiącu ciąży (należy również unikać stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);
- Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (problemy z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed zażyciem leku Tolura.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Tolura

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- Choroba nerek lub przeszczep nerki;
- Zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- Choroba wątroby;
- Zaburzenia dotyczące serca;
- Zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub występuje u niego niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (diuretyków), diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- Zwiększone stężenie potasu we krwi;
- Cukrzyca.

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego lub znieczulenia, należy powiadomić lekarza o przyjmowaniu leku Tolura.

Nie zaleca się stosowania leku Tolura u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy antagonistów receptora angiotensyny II, lek Tolura może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów rasy czarnej.

Stosowanie leku Tolura z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Tolura poniżej wymienionych leków:

- Preparatów litu, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji.
- Leków, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takich jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas (niektóre diuretyki), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyki o nazwie trimetoprim.

- Leków moczopędnych (diuretyków), zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach razem z lekiem Tolura, ponieważ mogą prowadzić do znacznej utraty wody z organizmu i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (niedociśnienia).

Tak jak w przypadku innych leków obniżających ciśnienie krwi, działanie leku Tolura może być zmniejszone, gdy jest on przyjmowany z lekami z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen) lub kortykosteroidami.

Lek Tolura może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego.

Stosowanie leku Tolura z jedzeniem i pićm

Lek Tolura można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Tolura przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i przepisze inny lek zamiast leku Tolura. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Lek Tolura nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inny lek, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Brak danych dotyczących wpływu leku Tolura na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Niektórzy pacjenci leczeni z powodu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi mogą odczuwać zawroty głowy lub zmęczenie. W przypadku wystąpienia zawrotów głowy lub zmęczenia nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Tolura

Lek Tolura zawiera laktozę i sorbitol (E 420).

Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, powinien on skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku Tolura.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TOLURA

Lek Tolura należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze. Lek Tolura można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć popijając wodą lub innym płynem, nie zawierającym alkoholu. Ważne jest, aby lek Tolura przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Tolura jest zbyt mocne lub zbyt słabe należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi, dla większości pacjentów, jedną tabletkę o mocy 40 mg raz na dobę, co zapewnia kontrolę ciśnienia tętniczego przez

24 godziny. Jednakże lekarz czasami może zalecić stosowanie mniejszej dawki, wynoszącej 20 mg lub większej dawki wynoszącej 80 mg. Lek Tolura może być także podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym (diuretykiem), takim jak hydrochlorotiazyd, który nasila działanie przeciwnadciśnieniowe leku Tolura.

W celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi jedną tabletkę o mocy 80 mg raz na dobę. Na początku leczenia należy często kontrolować ciśnienie krwi.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż 40 mg raz na dobę.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tolura

Jeśli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Tolura

W przypadku pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następnie kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta w ciągu całego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W przypadku wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy ponownie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Tolura może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według następującej częstości występowania:

Bardzo często	występują u więcej niż u 1 na 10 pacjentów
Często	występują u 1 do 10 na 100 pacjentów
Niezbędnie często	występują u 1 do 10 na 1 000 pacjentów
Rzadko	występują u 1 do 10 na 10 000 pacjentów
Bardzo rzadko	występują u mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko, ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem.

Możliwe działania niepożądane leku Tolura:

Częste działania niepożądane mogą obejmować:

Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie) u osób leczonych w celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niezbyt częste działania niepożądane mogą obejmować:

Zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu w osoczu, trudności z zasypianiem, obniżenie nastroju (depresja), omdlenie, uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia obwodowego), wolną czynność serca (bradykardię), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), duszność, ból brzucha, biegunkę, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, wymioty, świąd, nadmierne pocenie się, wysypkę polekową, ból pleców, kurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej, uczucie osłabienia i zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Rzadkie działania niepożądane mogą obejmować:

Posocznicę* (często nazywaną zatruciem krwi, będącą ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, które może prowadzić do zgonu), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), małą liczbę płytek krwi (małopłytkowość), ciężką reakcją alergiczną (reakcja anafilaktyczna), reakcje alergiczne (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenie cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), uczucie niepokoju, zaburzenia widzenia, szybką czynność serca (tachykardia), suchość błony śluzowej jamy ustnej, niezbyt żołądka, zaburzenia czynności wątroby**, gwałtowny obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), wypryski (choroba skóry), zaczerwienienie skóry, pokrzywkę, ciężką wysypkę polekową, ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien, objawy grypopodobne, zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka we krwi), zwiększone stężenie kwasu moczowego, zwiększoną aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

*W długoterminowym badaniu z udziałem ponad 20 000 pacjentów, posocznica występowała częściej u pacjentów leczonych telmisartanem w porównaniu z pacjentami, którzy nie otrzymywali telmisartanu. Zdarzenie może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem.

** Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TOLURA

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Tolura po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Tolura

- Substancją czynną leku jest telmisartan. Każda tabletkę zawiera 80 mg telmisartanu.
- Inne składniki leku to powidon (K30), meglumina, sodu wodorotlenek, laktoza jednowodna, sorbitol (E 420), magnezu stearynian.

Jak wygląda lek Tolura i co zawiera opakowanie

Lek Tolura 80 mg to białe do prawie białych, dwuwypukłe tabletki w kształcie kapsułki.

Lek Tolura dostępny jest w opakowaniach zawierających po 14, 28, 30, 56, 84, 90 lub 98 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

Wytwórcy

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto

Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 361 (0) 355 8490

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Malta

KRKA Pharma Dublin, Ltd.

Tel: + 46 8 643 67 66

Danmark

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Nederland

Focus Care Pharmaceuticals B.V.

Tel +31 (0)75 6120511

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 6060

Norge

KRKA Sverige AB

Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0)6 671 658

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.

Τηλ: +30 (0)210 2832941

Polska

KRKA Polska Sp.z.o.o

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

España

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 34 (0)61 5089 809

Portugal

KRKA Farmacêutica, Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

France

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél: + 32 3 321 63 52 (BE)

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 39 069448827

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 402 (0)1 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.