

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tolura 40 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 149,8 mg sorbitola (E420) i 57 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

40 mg: bijele do gotovo bijele, bikonveksne, ovalne tablete

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba.

Kardiovaskularna prevencija

Smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta u odraslih osoba s:

- manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolešću (anamneza koronarne bolesti srca, moždanog udara ili periferne arterijske bolesti) ili
- dijabetes melitus tip 2 s dokazanim oštećenjem ciljnih organa.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje esencijalne hipertenzije:

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

Kardiovaskularna prevencija:

Preporučena doza je 80 mg jednom dnevno. Nije poznato jesu li doze niže od 80 mg telmisartana učinkovite u snižavanju kardiovaskularnog morbiditeta.

Kada se započinje terapija telmisartanom zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, potrebne su redovne kontrole krvnog tlaka te, ako je potrebno, prilagodba doze drugih antihipertenziva.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

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

Bolesnici s oštećenjem jetre

Tolura je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (pogledajte dio 4.3). U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre doza ne smije prelaziti 40 mg jednom dnevno (pogledajte dio 4.4).

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Telmisartan tablete primjenjuju se peroralno jednom dnevno i trebaju se uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

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

Tolura tablete ne mogu se podijeliti, stoga nisu prikladne za bolesnike kojima je potrebna doza od 20 mg telmisartana za liječenje hipertenzije ili za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Za ove bolesnike dostupan je odgovarajući lijek s istom djelatnom tvari.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenu u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte dijelove 4.4 i 4.6).
- Bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetre.

Istodobna primjena lijeka Tolura s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba nastaviti liječiti drugim antihipertenzivima s utvrđenim sigurnosnim profilom kod primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka (pogledajte dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

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

Renovaskularna hipertenzija

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

Oštećenje bubrega i transplantacija bubrega

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

Intravaskularna hipovolemija

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

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

Primarni aldosteronizam

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

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofička kardiomiopatija

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

Bolesnici s dijabetesom liječeni inzulinom ili antidijabeticima

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

Hiperkalijemija

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

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

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

Glavni faktori rizika za hiperkalijemiju koji se moraju razmotriti su:

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

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

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 149,8 mg sorbitola u jednoj tableti.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

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

Laktoza

Tolura tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati lijek Tolura.

Etničke razlike

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

Ostalo

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Digoksin

Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

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

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

Ne preporučuje se istodobna primjena

Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

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

Litij

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

Istodobna primjena zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2-inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

U pojedinih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i inhibitora ciklooksigenaze može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba prikladno hidrirati te je potrebno razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, a zatim periodično.

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

Diuretici (tiazidni diuretici ili diuretici Henleove petlje)

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

Potrebno je uzeti u obzir kod istodobne primjene

Ostali antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinak telmisartana se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenziva.

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

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

Kortikosteroidi (sistemska primjena)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

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

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

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

Nedonoščad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo pratiti radi hipotenzije (pogledajte dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

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

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

Dolje navedene nuspojave prikupljene su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih zbog hipertenzije i iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Popis također uzima u obzir teške nuspojave i nuspojave koje dovode do prekida liječenja, zabilježene u tri dugotrajna klinička ispitivanja koja su uključivala 21642 bolesnika liječena telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, u trajanju do 6 godina.

Tablični sažetak nuspojava

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

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

Infekcije i infestacije

Manje često: Infekcije mokraćnog sustava uključujući cistitis, infekcije gornjeg dišnog sustava uključujući faringitis i sinusitis
Rijetko: Sepsa uključujući smrtni ishod¹

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često: Anemija
Rijetko: Eozinofilija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko: Anafilaktička reakcija, preosjetljivost

Poremećaji metabolizma i prehrane

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

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Nesanica, depresija
Rijetko: Anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: Sinkopa
Rijetko: Somnolencija

Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaj vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: Vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često: Bradikardija
Rijetko: Tahikardija

Krvožilni poremećaji

Manje često: Hipotenzija², ortostatska hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: Dispneja, kašalj
Vrlo rijetko: Bolest plućnog intersticija⁴

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Abdominalna bol, proljev, dispepsija, flatulencija, povraćanje
Rijetko: Suha usta, nelagoda u želucu, disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre³

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Bol u prsima, astenija (slabost)
Rijetko: Bolest sa simptomima sličnim gripi

Pretrage

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

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

Opis odabranih nuspojava

Sepsa

U ispitivanju PROfESS, uočena je veća učestalost sepse s telmisartanom u usporedbi s placebom. Taj događaj može biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također pogledajte dio 5.1).

Hipotenzija

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

Abnormalna funkcija jetre / poremećaj rada jetre

Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre/poremećaja rada jetre nakon stavljanja lijeka u promet, pojavila se u bolesnika u Japanu. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

Bolest plućnog intersticija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja u ljudi.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT₁ podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom.

Razine aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi, niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje esencijalne hipertenzije

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

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

U bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu pulsa. Doprinos diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na hipotenzivno djelovanje tek treba definirati. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s onom od tvari koje pripadaju drugim klasama antihipertenziva (prema kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

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

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

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje (eng. **ON**going Telmisartan Alone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) uspoređivalo je učinke telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode u 25 620 bolesnika u dobi od 55 godina ili starijim, s anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti ili dijabetes melitusom tipa 2 s dokazanim oštećenjima ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijeve klijetke, makro- ili mikroalbuminurija), koja je populacija s rizikom pojave kardiovaskularnih događaja.

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

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

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

Bolesnici s netolerancijom na ACE-I randomizirani u TRANSCEND ispitivanju, s inače sličnim kriterijima uključenosti kao u ONTARGET ispitivanju, randomizirani su na telmisartan 80 mg (n=2954) ili placebo (n=2972), oboje davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti primarnog složenog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebo s omjerom rizika od 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Dokazana je korist liječenja telmisartanom u usporedbi s placebo u prethodno određenom sekundarnom složenom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije dokazana korist u odnosu na kardiovaskularni mortalitet (omjer rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

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

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

U ispitivanju „Preventivni režim za učinkovito izbjegavanje drugog moždanog udara“ (eng. “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) (PRoFESS) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse za telmisartan u usporedbi s placebo, 0,70 % u odnosu na 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija smrtnih slučajeva od sepse bila je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Uočena povećana stopa pojave sepse povezane s primjenom telmisartana može biti slučajna ili povezana s trenutno nepoznatim mehanizmom.

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost telmisartana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene.

Učinci primjene dvije doze telmisartana na snižavanje krvnog tlaka procijenjeni su u 76 uglavnom

pretih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 6 do < 18 godina (tjelesna težina ≥ 20 kg i ≤ 120 kg, u prosjeku 74,6 kg), nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg (n = 29 liječenih) ili 2 mg/kg (n = 31 liječena) tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Prisutnost sekundarne hipertenzije nije istražena uključivanjem. U nekih od ispitivanih bolesnika korištene doze bile su veće od onih preporučenih u liječenju hipertenzije u odrasloj populaciji, dosežući dnevnu dozu usporedivu sa 160 mg, koja je ispitana u odraslih. Nakon prilagođavanja učinaka za dobnu skupinu, prosječne SBP promjene od početne vrijednosti (primarni cilj) iznosile su -14,5 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 1 mg/kg, a -6,0 (2,4) u skupini koja je primala placebo. Prilagođene DBP promjene od početne vrijednosti iznosile su -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg odnosno -3,5 (2,1) mm Hg. Promjena je bila ovisna o dozi. Podaci o sigurnosti iz ovog ispitivanja u bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina općenito su bili slični onima uočenim u odraslih. Nije procijenjena sigurnost dugotrajnog liječenja djece i adolescenata.

Porast eozinofila zabilježen u ovoj populaciji bolesnika nije zabilježen u odraslih. Nije poznat njegov klinički značaj i relevantnost.

Na temelju ovih kliničkih podataka ne mogu se donositi zaključci o djelotvornosti i sigurnosti primjene telmisartana u pedijatrijskoj populaciji s hipertenzijom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Linearnost/nelinearnost

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dvije doze telmisartana procijenjena je kao sekundarni cilj u bolesnika s

hipertenzijom (n = 57) u dobi od 6 do < 18 godina nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg ili 2 mg/kg tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Farmakokinetički ciljevi obuhvaćali su određivanje stanja dinamičke ravnoteže telmisartana u djece i adolescenata te istraživanje razlika vezanih uz dob. Iako je ispitivanje bilo premalo za smislenu procjenu farmakokinetike u djece mlađe od 12 godina, rezultati su općenito bili u skladu s nalazima u odraslih i potvrdili nelinearnost telmisartana, osobito za C_{max} .

Spol

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

Stariji

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

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

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

U obje vrste uočeni su povećano djelovanje renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Ove promjene koje su također učinak klase inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i ostalih antagonista receptora angiotenzina II, nemaju klinički značaj.

Nije dokazan jasan teratogeni učinak, međutim, pri toksičnim razinama doze telmisartana, uočen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su mala tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantnog klastogenog djelovanja u in vitro ispitivanjima niti dokaza kancerogenosti u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Povidon (K30)
Meglumin
Natrijev hidroksid
Laktoza hidrat
Sorbitol (E420)

Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC Al blister. Svaki blister sadrži 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tableta u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

14 tableta: EU/1/10/632/008

28 tableta: EU/1/10/632/009

30 tableta: EU/1/10/632/010

56 tableta: EU/1/10/632/011

84 tableta: EU/1/10/632/012

90 tableta: EU/1/10/632/013

98 tableta: EU/1/10/632/014

100 tableta: EU/1/10/632/023

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja, 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja : 19. ožujka 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Tolura 80 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 299,7 mg sorbitola (E420) i 114 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari pogledajte dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

80 mg: bijele do gotovo bijele, bikonveksne, tablete oblika kapsule

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hipertenzija

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih osoba.

Kardiovaskularna prevencija

Smanjenje kardiovaskularnog morbiditeta u odraslih osoba s:

- manifestnom aterotrombotskom kardiovaskularnom bolešću (anamneza koronarne bolesti srca, moždanog udara ili periferne arterijske bolesti) ili
- dijabetes melitus tip 2 s dokazanim oštećenjem ciljnih organa.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje esencijalne hipertenzije

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

Kardiovaskularna prevencija

Preporučena doza je 80 mg jednom dnevno. Nije poznato jesu li doze niže od 80 mg telmisartana učinkovite u snižavanju kardiovaskularnog morbiditeta.

Kada se započinje terapija telmisartanom zbog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, potrebne su redovne kontrole krvnog tlaka te, ako je potrebno, prilagodba doze drugih antihipertenziva.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

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

Istodobna primjena telmisartana s aliskirenom kontraindicirana je u bolesnika s oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (pogledajte dio 4.3).

Bolesnici s oštećenjem jetre

Tolura je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (pogledajte dio 4.3).

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre doza ne smije prelaziti 40 mg jednom dnevno (pogledajte dio 4.4).

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Telmisartan tablete primjenjuju se peroralno jednom dnevno i trebaju se uzimati s tekućinom, sa ili bez hrane.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

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

Tolura tablete ne mogu se podijeliti, stoga nisu prikladne za bolesnike kojima je potrebna doza od 20 mg telmisartana za liječenje hipertenzije ili za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnike na hemodijalizi. Za ove bolesnike dostupan je odgovarajući lijek s istom djelatnom tvari.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenu u dijelu 6.1.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (pogledajte dijelove 4.4 i 4.6).
- Bilijarni opstruktivni poremećaji.
- Teško oštećenje jetre.

Istodobna primjena lijeka Tolura s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Trudnoća

Primjena antagonista receptora angiotenzina II ne smije započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II smatra nužnim, bolesnice koje planiraju

trudnoću treba nastaviti liječiti drugim antihipertenzivima s utvrđenim sigurnosnim profilom kod primjene u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima receptora angiotenzina II mora se trenutno prekinuti te, ako je potrebno, započeti s primjenom drugog lijeka (pogledajte dijelove 4.3 i 4.6).

Oštećenje jetre

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

Renovaskularna hipertenzija

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

Oštećenje bubrega i transplantacija bubrega

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

Intravaskularna hipovolemija

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

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (pogledajte dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.”

Ostala stanja sa stimulacijom renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava

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

Primarni aldosteronizam

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

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstruktivna hipertrofička kardiomiopatija

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

Bolesnici s dijabetesom liječeni inzulinom ili antidijabeticima

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

Hiperkalijemija

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

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

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

Glavni faktori rizika za hiperkalijemiju koji se moraju razmotriti su:

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

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

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 299,7 mg sorbitola u jednoj tableti.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

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

Laktoza

Tolura tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati Toluru.

Etničke razlike

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

Ostalo

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Digoksin

Kada se telmisartan istodobno primjenjivao s digoksinom, uočen je porast medijana kod vršne koncentracije digoksina u plazmi (49%) te kod najniže koncentracije (20%). Kod početka primjene, prilagodbe doze i prekida primjene telmisartana, pratite razine digoksina kako bi održali razine unutar terapijskog raspona.

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

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

Ne preporučuje se istodobna primjena

Diuretici koji štede kalij ili dodaci kalija

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

Litij

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

Istodobna primjena zahtijeva oprez

Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAIL (tj. acetilsalicilna kiselina u protuupalnim režimima doziranja, COX-2-inhibitori i neselektivni NSAIL) mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista receptora angiotenzina II.

U pojedinih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega), istodobna primjena antagonista receptora angiotenzina II i inhibitora ciklooksigenaze može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je obično reverzibilno. Stoga se kombinacija mora oprezno primjenjivati, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba prikladno hidrirati te je potrebno razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka istodobne terapije, a zatim periodično.

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

Diuretici (tiazidni diuretici ili diuretici Henleove petlje)

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

Potrebno je uzeti u obzir kod istodobne primjene

Ostali antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinak telmisartana se može povećati istodobnom primjenom drugih antihipertenziva.

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

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

Kortikosteroidi (sistemska primjena)

Smanjenje antihipertenzivnog učinka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

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

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

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

Nedonošad čije su majke uzimale antagoniste receptora angiotenzina II moraju se pažljivo pratiti radi hipotenzije (pogledajte dijelove 4.3 i 4.4).

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Teške nuspojave obuhvaćaju anafilaktičku reakciju i angioedem koji se mogu rijetko pojaviti ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i akutno zatajenje bubrega.

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

Dolje navedene nuspojave prikupljene su iz kontroliranih kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih zbog hipertenzije i iz podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet. Popis također uzima u obzir teške nuspojave i nuspojave koje dovode do prekida liječenja, zabilježene u tri dugotrajna klinička ispitivanja koja su uključivala 21642 bolesnika liječena telmisartanom radi smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta, u trajanju do 6 godina.

Tablični sažetak nuspojava

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

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

Infekcije i infestacije

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

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Manje često:	Anemija
Rijetko:	Eozinofilija, trombocitopenija

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktička reakcija, preosjetljivost
----------	---

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često:	Hiperkalijemija
--------------	-----------------

Rijetko: Hipoglikemija (u dijabetičara)

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Nesanica, depresija

Rijetko: Anksioznost

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: Sinkopa

Rijetko: Somnolencija

Poremećaji oka

Rijetko: Poremećaj vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: Vrtoglavica

Srčani poremećaji

Manje često: Bradikardija

Rijetko: Tahikardija

Krvožilni poremećaji

Manje često: Hipotenzija², ortostatska hipotenzija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: Dispneja, kašalj

Vrlo rijetko: Bolest plućnog intersticija⁴

Poremećaji probavnog sustava

Manje često: Abdominalna bol, proljev, dispepsija, flatulencija, povraćanje

Rijetko: Suha usta, nelagoda u želucu, disgeuzija

Poremećaji jetre i žuči

Rijetko: Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre³

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: Pruritus, hiperhidroza, osip

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

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: Bol u leđima (npr. išijas), grčevi mišića, mialgija,

Rijetko: Artralgija, bol u ekstremitetima, bol tetiva (simptomi poput tendinitisa)

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Manje često: Oštećenje bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Bol u prsima, astenija (slabost)

Rijetko: Bolest sa simptomima sličnim gripi

Pretrage

Manje često: Povišeni kreatinin u krvi

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

1, 2, 3, 4: za daljnje opise, molimo pogledajte pod "Opis odabranih nuspojava".

Opis odabranih nuspojava

Sepsa

U ispitivanju PROfESS, uočena je veća učestalost sepse s telmisartanom u usporedbi s placebo. Taj događaj može biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom (također pogledajte dio 5.1).

Hipotenzija

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

Abnormalna funkcija jetre/poremećaj rada jetre

Većina slučajeva abnormalne funkcije jetre/poremećaja rada jetre nakon stavljanja lijeka u promet, pojavila se u bolesnika u Japanu. Japanska populacija ima veće izgleda za razvoj ovih nuspojava.

Bolest plućnog intersticija

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9 Predoziranje

Postoje ograničeni dostupni podaci u vezi predoziranja u ljudi.

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

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Telmisartan je oralno aktivan i specifičan antagonist receptora angiotenzina II (tip AT₁). Telmisartan s vrlo visokim afinitetom izmješta angiotenzin II s mjesta vezivanja na AT₁ podtipu receptora, koji je odgovoran za poznato djelovanje angiotenzina II. Telmisartan ne pokazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT₁ receptor. Telmisartan se selektivno veže na AT₁ receptor. Vezanje je dugotrajno. Telmisartan ne pokazuje afinitet za druge receptore, uključujući AT₂ i druge manje karakteristične AT receptore. Funkcionalna uloga ovih receptora nije poznata, kao ni učinak njihove moguće prekomjerne stimulacije angiotenzinom II, čije vrijednosti se povećavaju telmisartanom.

Razine aldosterona u plazmi smanjuju se telmisartanom. Telmisartan ne inhibira renin u ljudskoj plazmi, niti blokira ionske kanale. Telmisartan ne inhibira angiotenzin konvertirajući enzim (kininaza

II), enzim koji također razgrađuje bradikinin. Stoga se ne očekuje potenciranje nuspojava posredovanih bradikininom.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje esencijalne hipertenzije

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

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

U bolesnika s hipertenzijom telmisartan snižava i sistolički i dijastolički krvni tlak, bez utjecaja na brzinu pulsa. Doprinos diuretskog i natriuretskog djelovanja lijeka na hipotenzivno djelovanje tek treba definirati. Antihipertenzivna djelotvornost telmisartana usporediva je s onom od tvari koje pripadaju drugim klasama antihipertenziva (prema kliničkim ispitivanjima usporedbe telmisartana s amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom i lizinoprilom).

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

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

Kardiovaskularna prevencija

ONTARGET ispitivanje (eng. **ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) uspoređivalo je učinke telmisartana, ramiprila i kombinacije telmisartana i ramiprila na kardiovaskularne ishode u 25 620 bolesnika u dobi od 55 godina ili starijim, s anamnezom koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, TIA-e, periferne arterijske bolesti ili dijabetes melitusom tipa 2 s dokazanim oštećenjima ciljnih organa (npr. retinopatija, hipertrofija lijeve klijetke, makro- ili mikroalbuminurija), koja je populacija s rizikom pojave kardiovaskularnih događaja.

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

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

Pokazalo se da je telmisartan slično učinkovit kao i ramipril u prethodno određenom sekundarnom ishodu uključujući kardiovaskularnu smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni moždani udar [0,99 (97,5 % CI 0,90 – 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], u primarnom ishodu referentnog ispitivanja

HOPE (The **H**eat **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study) koje je ispitivalo učinak ramiprila u odnosu na placebo.

Bolesnici s netolerancijom na ACE-I randomizirani u TRANSCEND ispitivanju, s inače sličnim kriterijima uključenosti kao u ONTARGET ispitivanju, randomizirani su na telmisartan 80 mg (n=2954) ili placebo (n=2972), oboje davani povrh standardnog liječenja. Prosječno trajanje praćenja iznosilo je 4 godine i 8 mjeseci. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti primarnog složenog ishoda (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivnog zatajenja srca) [15,7 % u skupini na telmisartanu i 17,0 % u skupini na placebo s omjerom rizika od 0,92 (95 % CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Dokazana je korist liječenja telmisartanom u usporedbi s placebo u prethodno određenom sekundarnom složenom ishodu od kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda i nefatalnog moždanog udara [0,87 (95 % CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nije dokazana koristi u odnosu na kardiovaskularni mortalitet (omjer rizika 1,03, 95 % CI 0,85 – 1,24).

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

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

U ispitivanju „Preventivni režim za učinkovito izbjegavanje drugog moždanog udara“ (eng. “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) (PROFESS) u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, koji su nedavno imali moždani udar, zabilježena je povećana incidencija sepse za telmisartan u usporedbi s placebo, 0,70 % u odnosu na 0,49 % [RR 1,43 (95 % interval pouzdanosti 1,00 – 2,06)]; incidencija smrtnih slučajeva od sepse bila je povećana za bolesnike koji su uzimali telmisartan (0,33 %) u odnosu na bolesnike koji su uzimali placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval pouzdanosti 1,14 – 3,76)]. Uočena povećana stopa pojave sepse povezane s primjenom telmisartana može biti slučajna ili povezana s trenutno nepoznatim mehanizmom.

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

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost telmisartana u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu utvrđene.

Učinci primjene dvije doze telmisartana na snižavanje krvnog tlaka procijenjeni su u 76 uglavnom pretilih bolesnika s hipertenzijom, u dobi od 6 do < 18 godina (tjelesna težina ≥ 20 kg i ≤ 120 kg, u prosjeku 74,6 kg), nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg (n = 29 liječenih) ili 2 mg/kg (n = 31 liječena) tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Prisutnost sekundarne hipertenzije nije istražena uključivanjem. U nekih od ispitivanih bolesnika korištene doze bile su veće od onih preporučenih u liječenju hipertenzije u odrasloj populaciji, dosežući dnevnu dozu usporedivu sa 160 mg, koja je ispitana u odraslih. Nakon prilagođavanja učinaka za dobnu skupinu, prosječne SBP promjene od početne vrijednosti (primarni cilj) iznosile su -14,5 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg u skupini koja je primala telmisartan 1 mg/kg, a -6,0 (2,4) u skupini koja je primala placebo. Prilagođene DBP promjene od početne vrijednosti iznosile su -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg odnosno -3,5 (2,1) mm Hg. Promjena je bila ovisna o dozi. Podaci o sigurnosti iz ovog ispitivanja u bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina općenito su bili slični onima uočenim u odraslih. Nije procijenjena sigurnost dugotrajnog liječenja djece i adolescenata.

Porast eozinofila zabilježen u ovoj populaciji bolesnika nije zabilježen u odraslih. Nije poznat njegov klinički značaj i relevantnost.

Na temelju ovih kliničkih podataka ne mogu se donositi zaključci o djelotvornosti i sigurnosti primjene telmisartana u pedijatrijskoj populaciji s hipertenzijom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Linearnost/nelinearnost

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

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika dvije doze telmisartana procijenjena je kao sekundarni cilj u bolesnika s hipertenzijom (n = 57) u dobi od 6 do < 18 godina nakon uzimanja telmisartana 1 mg/kg ili 2 mg/kg tijekom razdoblja liječenja od četiri tjedna. Farmakokinetički ciljevi obuhvaćali su određivanje stanja dinamičke ravnoteže telmisartana u djece i adolescenata te istraživanje razlika vezanih uz dob. Iako je ispitivanje bilo premalo za smislenu procjenu farmakokinetike u djece mlađe od 12 godina, rezultati su općenito bili u skladu s nalazima u odraslih i potvrdili nelinearnost telmisartana, osobito za C_{max} .

Spol

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

Stariji

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

Oštećenje bubrega

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

Oštećenje jetre

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

U obje vrste uočeni su povećano djelovanje renina u plazmi i hipertrofija/hiperplazija jukstaglomerularnih stanica bubrega. Ove promjene koje su također učinak klase inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima i ostalih antagonista receptora angiotenzina II, nemaju klinički značaj.

Nije dokazan jasan teratogeni učinak, međutim, pri toksičnim razinama doze telmisartana, uočen je učinak na postnatalni razvoj mladunčadi, kao što su mala tjelesna težina i odgođeno otvaranje očiju.

Nema dokaza mutagenosti i relevantnog klastogenog djelovanja u in vitro ispitivanjima niti dokaza kancerogenosti u štakora i miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Povidon (K30)

Meglumin
Natrijev hidroksid
Laktoza hidrat
Sorbitol (E420)
Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/Al/PVC Al blister. Svaki blister sadrži 7 ili 10 tableta.

Veličine pakiranja: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tableta u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

14 tableta: EU/1/10/632/015
28 tableta: EU/1/10/632/016
30 tableta: EU/1/10/632/017
56 tableta: EU/1/10/632/018
84 tableta: EU/1/10/632/019
90 tableta: EU/1/10/632/020
98 tableta: EU/1/10/632/021
100 tableta: EU/1/10/632/024

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja, 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. ožujka 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa
Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tolura 40 mg tablete

telmisartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).

Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

14 tableta

28 tableta

30 tableta

56 tableta

84 tableta

90 tableta

98 tableta

100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

14 tableta: EU/1/10/632/008
28 tableta: EU/1/10/632/009
30 tableta: EU/1/10/632/010
56 tableta: EU/1/10/632/011
84 tableta: EU/1/10/632/012
90 tableta: EU/1/10/632/013
98 tableta: EU/1/10/632/014
100 tableta: EU/1/10/632/023

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tolura 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER/OPA/AI/PVC AI

1. NAZIV LIJEKA

Tolura 40 mg tablete

telmisartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta

Pon

Uto

Sri

Čet

Pet

Sub

Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Tolura 80 mg tablete

telmisartan

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu hidrat i sorbitol (E420).

Pročitajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

tableta

14 tableta

28 tableta

30 tableta

56 tableta

84 tableta

90 tableta

98 tableta

100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

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

14 tableta: EU/1/10/632/015
28 tableta: EU/1/10/632/016
30 tableta: EU/1/10/632/017
56 tableta: EU/1/10/632/018
84 tableta: EU/1/10/632/019
90 tableta: EU/1/10/632/020
98 tableta: EU/1/10/632/021
100 tableta: EU/1/10/632/024

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Tolura 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER

BLISTER/OPA/Al/PVC Al

1. NAZIV LIJEKA

Tolura 80 mg tablete

telmisartan

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Samo na blisterima koji sadrže 7 tableta

Pon

Uto

Sri

Čet

Pet

Sub

Ned

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tolura 40 mg tablete telmisartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tolura i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Toluru
3. Kako uzimati Toluru
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Toluru
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tolura i za što se koristi

Tolura pripada grupi lijekova poznatih kao antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u Vašem tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila, čime se povisuje krvni tlak. Tolura blokira učinak angiotenzina II, tako da se krvne žile šire, a krvni tlak snižava.

Tolura se primjenjuje u liječenju esencijalne hipertenzije (visoki krvni tlak) u odraslih osoba. 'Esencijalna' znači da visoki krvni tlak nije izazvan niti jednim drugim uzrokom.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara ili sljepoće. Prije pojave oštećenja obično nema simptoma visokog krvnog tlaka. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak i pratiti da li je unutar normalnog raspona.

Tolura se također primjenjuje za smanjivanje kardiovaskularnih događaja (tj. srčanog udara ili moždanog udara) u rizičnih odraslih osoba koji imaju smanjenu ili prekinutu opskrbu krvlju srca ili nogu, ili su imali moždani udar, ili imaju šećernu bolest s visokim rizikom za oštećenje organa. Vaš liječnik će Vam reći da li spadate u rizičnu skupinu za takve događaje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Toluru

Nemojte uzimati Toluru

- Ako ste alergični na telmisartan ili neke druge sastojke ovog lijeka (navedene u dijelu 6).
- Ako ste dulje od 3 mjeseca trudni (također je bolje izbjegavati Toluru u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći).
- Ako imate teške probleme s jetrom kao što su kolestaza ili bilijarna opstrukcija (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka uzimanja lijeka Tolura.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikada imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplantacija bubrega.
- Stenoza bubrežne arterije (suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega).
- Bolest jetre.
- Probleme sa srcem.
- Povišene razine aldosterona (zadržavanje vode i soli u tijelu zajedno s neravnotežom različitih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), veća je vjerojatnost ove pojave ako ste dehidrirani (prekomjerni gubitak vode u tijelu) ili imate manjak soli zbog terapije diureticima (tablete za mokrenje), prehrane s niskim unosom soli, proljeva ili povraćanja.
- Povišene razine kalija u krvi.
- Šećerna bolest.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Toluru:

- ako uzimate digoksin.
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli ostati) trudni. Tolura se ne preporučuje u ranoj trudnoći i ne smije se uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teška oštećenja Vašeg djeteta, ako se primjenjuje u ovom stadiju (pogledajte dio o trudnoći).

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, trebate obavijestiti svog liječnika da uzimate Toluru.

Tolura može biti manje učinkovita u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Pogledajte također informacije pod naslovom “Nemojte uzimati Toluru“.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Tolura u djece i adolescenata do dobi od 18 godina se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Tolura

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima, možda ćete morati prestati uzimati jedan od tih lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove koji su navedeni u nastavku, a uzimaju se istovremeno s lijekom Tolura:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje nekih vrsta depresije.
- Lijekovi koji mogu povisiti razine kalija u krvi kao što su nadomjesci soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (određene tablete za mokrenje), ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, NSAIL (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. aspirin ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) te antibiotik trimetoprim.
- Diuretici ('tablete za mokrenje'), osobito ako se uzimaju visoke doze zajedno s lijekom Tolura, mogu dovesti do prekomjernog gubitka vode u tijelu te niskog krvnog tlaka (hipotenzija).
- Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Tolura” i “Upozorenja i mjere opreza”).
- Digoksin.

Učinak lijeka Tolura se može smanjiti kada uzimate NSAIL (nesteroidne protupalne lijekove, npr. aspirin ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Tolura može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova koji mogu sniziti krvni tlak (primjerice baklofen, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima. Možda ćete to primijetiti kao omaglicu prilikom ustajanja. Savjetujte se sa svojim liječnikom ako je potrebno prilagoditi dozu Vašeg drugog lijeka dok koristite lijek Tolura.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili ste možda ostali) trudni. Liječnik će Vam obično savjetovati da prestanete uzimati lijek Tolura prije nego ostanete trudni ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati uzimanje drugog lijeka umjesto lijeka Tolura. Tolura se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teška oštećenja kod Vašeg djeteta ako se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Tolura se ne preporučuje dojiljama te Vaš liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti, osobito ako je Vaše dijete novorođenče ili je prerano rođeno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki ljudi osjećaju omaglicu ili umor kada uzimaju lijek Tolura. Ako osjećate omaglicu ili umor, ne upravljajte vozilima ili strojevima.

Tolura sadrži laktozu i sorbitol (E420).

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži 149,8 mg sorbitola u jednoj tableti. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek Tolura

Uvijek uzmite lijek Tolura točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Tolura je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan.

Možete uzimati lijek Tolurasa ili bez hrane. Tablete treba progutati s malo vode ili drugom bezalkoholnom tekućinom. Važno je uzimati lijek Tolura svaki dan, dok Vam liječnik ne kaže drugačije. Ako mislite da je učinak lijeka Tolura prejak ili preslab, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Uobičajena doza lijeka Tolura za većinu bolesnika je jedna tableta od 40 mg jednom dnevno za kontrolu krvnog tlaka tijekom 24 sata. Ponekad Vam liječnik može preporučiti nižu dozu od 20 mg ili višu dozu od 80 mg. Tolura tablete ne mogu se podijeliti, stoga nisu prikladne za bolesnike kojima je potrebna doza od 20 mg telmisartana. Za ove bolesnike dostupan je odgovarajući lijek s istom djelatnom tvari.

Tolura se također može primjenjivati u kombinaciji s diureticima (tablete za mokrenje), kao što je hidroklorotiazid za koji se pokazalo da ima dodatan učinak snižavanja krvnog tlaka s lijekom Tolura.

Za smanjivanje kardiovaskularnih događaja, uobičajena doza lijeka Tolura je jedna tableta od 80 mg,

jednom dnevno. Na početku preventivnog liječenja s lijekom Tolura od 80 mg, krvni tlak treba redovito pratiti.

U bolesnika s oštećenom jetrom, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg jednom dnevno.

Ako uzmete više lijeka Tolura nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite svojem liječniku, ljekarniku ili u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Tolura Ako ste zaboravili uzeti dozu, ne brinite. Uzmite ju čim se sjetite, a zatim nastavite kao prije. Ako ne uzmete svoju tabletu jedan dan, uzmite uobičajenu dozu sljedeći dan.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti teške i zahtjevaju hitnu liječničku skrb:

Ako Vam se pojave bilo koji od sljedećih simptoma, trebate odmah posjetiti svog liječnika:

Sepsa* (često nazvana „trovanje krvi“ je teška infekcija s upalnim odgovorom cijelog organizma), brzo oticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u 1 od 1000 osoba), ali su iznimno teške i bolesnici trebaju prekinuti uzimati lijek te odmah posjetiti svog liječnika. Ako se ove nuspojave ne liječe mogu imati smrtni ishod.

Moguće nuspojave lijeka Tolura:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

Nizak krvni tlak (hipotenzija) u bolesnika liječenih zbog smanjivanja kardiovaskularnih događaja.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnih puteva, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. grlobolja, upala sinusa, česta prehlada), nedostatak crvenih krvnih stanica (anemija), visoke razine kalija, otežano spavanje, osjećaj tuge (depresija), nesvjestica (sinkopa), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporen rad srca (bradikardija), nizak krvni tlak (hipotenzija) u korisnika liječenih zbog visokog krvnog tlaka, omaglica pri ustajanju (ortostatska hipotenzija), nedostatak zraka, kašalj, bol u trbuhu, proljev, nelagoda u trbuhu, nadutost, povraćanje, svrbež, pojačano znojenje, osip na lijek, bol u križima, grčevi mišića, bol mišića (mijalgija), poremećaj rada bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, bol u prsima, osjećaj slabosti i povišena razina kreatinina u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

Sepsa* (često nazvana „trovanje krvi“ je teška infekcija s upalnim odgovorom cijelog organizma što može dovesti do smrtnog ishoda), povećanje određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, otežano disanje, hroptanje, oticanje lica ili nizak krvni tlak), niske razine šećera u krvi (u bolesnika sa šećernom bolesti), osjećaj tjeskobe, pospanost, oštećen vid, ubrzani otkucaji srca (tahikardija), suhoća usta, nadražaj želuca, poremećaj osjeta okusa (disgeuzija), abnormalna funkcija jetre (vjerojatnost da će iskusiti ovu nuspojavu, veća je za bolesnike iz Japana), brzo oticanje kože i sluznice koji mogu dovesti do smrtnog ishoda (angioedem također sa smrtnim ishodom), ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, ožarice (koprivnjača), težak osip od lijeka, bol u zglobovima (artralgija), bol u udovima, bol tetiva, simptomi nalik prehladi, snižen hemoglobin (krvni protein), povišena razina mokraćne kiseline, povišeni jetreni enzimi ili kreatin fosfokinaza u krvi.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10000 osoba):
Progresivno (napredujuće) stvaranje ožiljaka u tkivu pluća (intersticijalna bolest pluća)**.

*Događaj je mogao biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

**Slučajevi progresivnog stvaranja ožiljaka u tkivu pluća (bolest plućnog intersticija) zabilježeni su tijekom uzimanja telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan bio uzrok.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tolura

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tolura sadrži

- Djelatna tvar je telmisartan. Jedna tableta sadrži 40 mg telmisartana.
- Drugi sastojci su povidon, meglumin, natrijev hidroksid, laktoza hidrat, sorbitol (E420) i magnezijev stearat. Pogledajte dio 2: „Tolura sadrži laktozu i sorbitol (E420)“.

Kako Tolura izgleda i sadržaj pakiranja

Tolura 40 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne, ovalne tablete.

Tolura je dostupna u blister pakiranjima od 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
KRKA-POLSKA Sp.z o.o. ul. Równolegla 5, 02-235 Warszawa, Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 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 Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Tolura 80 mg tablete telmisartan

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Tolura i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tolura
3. Kako uzimati lijek Tolura
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Tolura
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Tolura i za što se koristi

Tolura pripada grupi lijekova poznatih kao antagonisti receptora angiotenzina II. Angiotenzin II je tvar koja se stvara u Vašem tijelu i dovodi do sužavanja krvnih žila, čime se povisuje krvni tlak. Tolura blokira učinak angiotenzina II, tako da se krvne žile šire, a krvni tlak snižava.

Tolura se primjenjuje u liječenju esencijalne hipertenzije (visoki krvni tlak) u odraslih osoba. 'Esencijalna' znači da visoki krvni tlak nije izazvan niti jednim drugim uzrokom.

Visoki krvni tlak, ako se ne liječi, može oštetiti krvne žile u različitim organima, što ponekad može dovesti do srčanog udara, zatajenja srca ili bubrega, moždanog udara ili sljepoće. Prije pojave oštećenja obično nema simptoma visokog krvnog tlaka. Stoga je važno redovito mjeriti krvni tlak i pratiti da li je unutar normalnog raspona.

Tolura se također primjenjuje za smanjivanje kardiovaskularnih događaja (tj. srčanog udara ili moždanog udara) u rizičnih odraslih osoba koji imaju smanjenu ili prekinutu opskrbu krvlju srca ili nogu, ili su imali moždani udar, ili imaju šećernu bolest s visokim rizikom za oštećenje organa. Vaš liječnik će Vam reći da li spadate u rizičnu skupinu za takve događaje.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Tolura

Nemojte uzimati lijek Tolura

- Ako ste alergični na telmisartan ili neke druge sastojke ovog lijeka (navedene u dijelu 6).
- Ako ste dulje od 3 mjeseca trudni (također je bolje izbjegavati Toluru u ranoj trudnoći – pogledajte dio o trudnoći).
- Ako imate teške probleme s jetrom kao što su kolestaza ili bilijarna opstrukcija (problemi s drenažom žuči iz jetre i žučnog mjehura) ili neku drugu tešku bolest jetre.
- ako imate šećernu bolest ili oštećenu bubrežnu funkciju i liječite se lijekom za snižavanje krvnog tlaka koji sadrži aliskiren.

Ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas, obavijestite liječnika ili ljekarnika prije početka uzimanja lijeka Tolura.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikada imali neko od sljedećih stanja ili bolesti:

- Bolest bubrega ili transplantacija bubrega.
- Stenoza bubrežne arterije (suženje krvnih žila jednog ili oba bubrega).
- Bolest jetre.
- Probleme sa srcem.
- Povišene razine aldosterona (zadržavanje vode i soli u tijelu zajedno s neravnotežom različitih minerala u krvi).
- Niski krvni tlak (hipotenzija), veća je vjerojatnost ove pojave ako ste dehidrirani (prekomjerni gubitak vode u tijelu) ili imate manjak soli zbog terapije diureticima (tablete za mokrenje), prehrane s niskim unosom soli, proljeva ili povraćanja.
- Povišene razine kalija u krvi.
- Šećerna bolest.

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Tolura:

- ako uzimate digoksin.
- ako uzimate bilo koji od lijekova navedenih u nastavku, koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka:
 - ACE inhibitor (primjerice enalapril, lisinopril, ramipril), osobito ako imate bubrežne tegobe povezane sa šećernom bolešću.
 - aliskiren.

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili biste mogli ostati) trudni. Tolura se ne preporučuje u ranoj trudnoći i ne smije se uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teška oštećenja Vašeg djeteta, ako se primjenjuje u ovom stadiju (pogledajte dio o trudnoći).

U slučaju kirurškog zahvata ili anestezije, trebate obavijestiti svog liječnika da uzimate lijek Tolura.

Tolura može biti manje učinkovita u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase.

Liječnik Vam može provjeravati bubrežnu funkciju, krvni tlak i količinu elektrolita (npr. kalija) u krvi u redovitim intervalima.

Pogledajte također informacije pod naslovom “Nemojte uzimati lijek Tolura“.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka Tolura u djece i adolescenata do dobi od 18 godina se ne preporučuje.

Drugi lijekovi i Tolura

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Liječnik će Vam možda morati promijeniti dozu i/ili poduzeti druge mjere opreza. U nekim slučajevima, možda ćete morati prestati uzimati jedan od tih lijekova. Ovo se osobito odnosi na lijekove koji su navedeni u nastavku, a uzimaju se istovremeno s lijekom Tolura:

- Lijekovi koji sadrže litij za liječenje nekih vrsta depresije.
- Lijekovi koji mogu povisiti razine kalija u krvi kao što su nadomjesci soli koje sadrže kalij, diuretici koji štede kalij (određene tablete za mokrenje), ACE-inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II, NSAIL (nesteroidni protuupalni lijekovi, npr. aspirin ili ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ili takrolimus) te antibiotik trimetoprim.
- Diuretici ('tablete za mokrenje'), osobito ako se uzimaju visoke doze zajedno s lijekom Tolura, mogu dovesti do prekomjernog gubitka vode u tijelu te niskog krvnog tlaka (hipotenzija).
- Ako uzimate ACE inhibitor ili aliskiren (pogledajte također informacije pod naslovima “Nemojte uzimati lijek Tolura” i “Upozorenja i mjere opreza”).
- Digoksin.

Učinak lijeka Tolura se može smanjiti kada uzimate NSAIL (nesteroidne protupalne lijekove, npr. aspirin ili ibuprofen) ili kortikosteroide.

Tolura može povećati učinak snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova koji se primjenjuju u liječenju visokog krvnog tlaka ili lijekova koji mogu sniziti krvni tlak (primjerice baklofen, amifostin). Nadalje, niski krvni tlak može se pogoršati alkoholom, barbituratima, narkoticima ili antidepresivima. Možda ćete to primijetiti kao omaglicu prilikom ustajanja. Savjetujte se sa svojim liječnikom ako je potrebno prilagoditi dozu Vašeg drugog lijeka dok koristite lijek Tolura.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Morate obavijestiti svog liječnika ako mislite da ste (ili ste možda ostali) trudni. Liječnik će Vam obično savjetovati da prestanete uzimati lijek Tolura prije nego ostanete trudni ili čim saznate da ste trudni te će Vam savjetovati uzimanje drugog lijeka umjesto lijeka Tolura. Tolura se ne preporučuje u ranoj trudnoći te se ne smije uzimati ako ste trudni dulje od 3 mjeseca, jer može izazvati teška oštećenja kod Vašeg djeteta ako se primjenjuje nakon trećeg mjeseca trudnoće.

Dojenje

Obavijestite liječnika ako dojite ili trebate početi dojiti. Tolura se ne preporučuje dojiljama te Vaš liječnik može odabrati drugo liječenje za Vas ako želite dojiti, osobito ako je Vaše dijete novorođenče ili je prerano rođeno.

Upravljanje vozilima i strojevima

Neki ljudi osjećaju omaglicu ili umor kada uzimaju Toluru. Ako osjećate omaglicu ili umor, ne upravljajte vozilima ili strojevima.

Tolura sadrži laktozu i sorbitol (E420).

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Ovaj lijek sadrži 299,7 mg sorbitola u jednoj tableti.

Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek.

3. Kako uzimati lijek Tolura

Uvijek uzmite lijek Tolura točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Tolura je jedna tableta dnevno. Pokušajte uzimati tabletu u isto vrijeme svaki dan.

Možete uzimati lijek Tolura sa ili bez hrane. Tablete treba progutati s malo vode ili drugom bezalkoholnom tekućinom. Važno je uzimati lijek Tolura svaki dan, dok Vam liječnik ne kaže drugačije. Ako mislite da je učinak lijeka Tolura prejak ili preslab, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom.

Uobičajena doza lijeka Tolura kod većine bolesnika je jedna tableta od 40 mg jednom dnevno za kontrolu krvnog tlaka tijekom 24 sata. Ponekad Vam liječnik može preporučiti nižu dozu od 20 mg ili višu dozu od 80 mg. Tolura tablete ne mogu se podijeliti, stoga nisu prikladne za bolesnike kojima je potrebna doza od 20 mg telmisartana. Za ove bolesnike dostupan je odgovarajući lijek s istom djelatnom tvari. Tolura se također može primjenjivati u kombinaciji s diureticima (tablete za mokrenje), kao što je hidroklorotiazid za koji se pokazalo da ima dodatan učinak snižavanja krvnog tlaka s lijekom Tolura.

Za smanjivanje kardiovaskularnih događaja, uobičajena doza lijeka Tolura je jedna tableta od 80 mg,

jednom dnevno. Na početku preventivnog liječenja s lijekom Tolura od 80 mg, krvni tlak treba redovito pratiti.

U bolesnika s oštećenom jetrom, uobičajena doza ne smije prelaziti 40 mg jednom dnevno.

Ako uzmete više lijeka Tolura nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli previše tableta, odmah se obratite liječniku, ljekarniku ili u hitnu službu najbliže bolnice.

Ako ste zaboravili uzeti Toluru

Ako ste zaboravili uzeti dozu, ne brinite. Uzmite ju čim se sjetite, a zatim nastavite kao prije. Ako ne uzmete svoju tabletu jedan dan, uzmite uobičajenu dozu sljedeći dan.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neke nuspojave mogu biti teške i zahtjevaju hitnu liječničku skrb:

Ako Vam se pojave bilo koji od sljedećih simptoma, trebete odmah posjetiti svog liječnika:

Sepsa* (često nazvana „trovanje krvi“ je teška infekcija s upalnim odgovorom cijelog organizma), brzo oticanje kože i sluznice (angioedem); ove nuspojave su rijetke (mogu se javiti u 1 od 1000 osoba), ali su iznimno teške i bolesnici trebaju prekinuti uzimati lijek te odmah posjetiti svog liječnika. Ako se ove nuspojave ne liječe mogu imati smrtni ishod.

Moguće nuspojave lijeka Tolura:

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

Nizak krvni tlak (hipotenzija) u bolesnika liječenih zbog smanjivanja kardiovaskularnih događaja.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

Infekcije mokraćnih puteva, infekcije gornjih dišnih puteva (npr. grlobolja, upala sinusa, česta prehlada), nedostatak crvenih krvnih stanica (anemija), visoke razine kalija, otežano spavanje, osjećaj tuge (depresija), nesvjestica (sinkopa), osjećaj vrtnje (vrtoglavica), usporen rad srca (bradikardija), nizak krvni tlak (hipotenzija) u korisnika liječenih zbog visokog krvnog tlaka, omaglica pri ustajanju (ortostatska hipotenzija), nedostatak zraka, kašalj, bol u trbuhu, proljev, nelagoda u trbuhu, nadutost, povraćanje, svrbež, pojačano znojenje, osip na lijek, bol u križima, grčevi mišića, bol mišića (mijalgija), poremećaj rada bubrega uključujući akutno zatajenje bubrega, bol u prsima, osjećaj slabosti i povišena razina kreatinina u krvi.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba):

Sepsa* (često nazvana „trovanje krvi“ je teška infekcija s upalnim odgovorom cijelog organizma što može dovesti do smrtnog ishoda), povećanje određenih bijelih krvnih stanica (eozinofilija), nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija), teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija), alergijska reakcija (npr. osip, svrbež, otežano disanje, hroptanje, oticanje lica ili nizak krvni tlak), niske razine šećera u krvi (u bolesnika sa šećernom bolesti), osjećaj tjeskobe, pospanost, oštećen vid, ubrzani otkucaji srca (tahikardija), suhoća usta, nadražaj želuca, poremećaj osjeta okusa (disgeuzija), abnormalna funkcija jetre (vjerojatnost da će iskusiti ovu nuspojavu, veća je za bolesnike iz Japana), brzo oticanje kože i sluznice koji mogu dovesti do smrtnog ishoda (angioedem također sa smrtnim ishodom), ekcem (poremećaj kože), crvenilo kože, ožarice (koprivnjača), težak osip od lijeka, bol u zglobovima (artralgija), bol u udovima, bol tetiva, simptomi nalik prehladi, snižen hemoglobin (krvni protein), povišena razina mokraćne kiseline, povišeni jetreni enzimi ili kreatin fosfokinaza u krvi.

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10000 osoba):
Progresivno (napredujuće) stvaranje ožiljaka u tkivu pluća (intersticijalna bolest pluća)**.

*Događaj je mogao biti slučajan ili povezan s trenutno nepoznatim mehanizmom.

**Slučajevi progresivnog stvaranja ožiljaka u tkivu pluća (bolest plućnog intersticija) zabilježeni su tijekom uzimanja telmisartana. Međutim, nije poznato je li telmisartan bio uzrok.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Tolura

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Tolura sadrži

- Djelatna tvar je telmisartan. Jedna tableta sadrži 80 mg telmisartana.
- Drugi sastojci su povidon, meglumin, natrijev hidroksid, laktoza hidrat, sorbitol (E420) i magnezijev stearat. Pogledajte dio 2: „Tolura sadrži laktozu i sorbitol (E420)“.

Kako Tolura izgleda i sadržaj pakiranja

Tolura 80 mg tablete su bijele do gotovo bijele, bikonveksne, tablete oblika kapsule.

Tolura je dostupna u blister pakiranjima od 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođači

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija
KRKA-POLSKA Sp.z o.o. ul. Równolegla 5, 02-235 Warszawa, Poljska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KRKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 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 Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

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