

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolura 40 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 149,8 mg sorbitol (E420) en 57 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

40 mg: witte tot bijna witte, biconvexe, ovale tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

#### Cardiovasculaire preventie

Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij volwassenen met:

- manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte of perifere vaatlijden) of
- type 2 diabetes mellitus met gedocumenteerde eindorgaanschade.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

#### Behandeling van essentiële hypertensie

De doorgaans effectieve dosering bedraagt 40 mg éénmaal daags. Sommige patiënten hebben al voldoende baat bij een dagelijkse dosering van 20 mg. In gevallen waar de gewenste bloeddruk niet wordt bereikt, kan de dosis telmisartan worden verhoogd tot een maximum van 80 mg. Als alternatief kan telmisartan worden gebruikt in combinatie met thiazide-type diuretica zoals hydrochloorthiazide, waarvan is aangetoond dat het een aanvullend bloeddrukverlagend effect heeft met telmisartan. Wanneer een verhoging van de dosering overwogen wordt, dient gerealiseerd te worden dat het maximale antihypertensieve effect over het algemeen vier tot acht weken na de aanvang van de behandeling wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

#### Cardiovasculaire preventie

De aanbevolen dagelijkse dosering is 80 mg éénmaal daags. Het is niet bekend of doses lager dan 80 mg telmisartan effectief zijn in het verlagen van cardiovasculaire morbiditeit.

Bij het starten van de behandeling met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit wordt aanbevolen nauwgezet de bloeddruk te controleren en zonodig is aanpassing van bloeddrukverlagende medicatie noodzakelijk.

## *Speciale populaties*

### Patiënten met nierinsufficiëntie

Beperkte ervaring is opgedaan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij hemodialysepatiënten. Een lagere startdosis van 20 mg wordt aangeraden voor deze patiënten (zie rubriek 4.4). Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

### Patiënten met leverinsufficiëntie

Tolura is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger dan 40 mg zijn (zie rubriek 4.4).

### Oudere patiënten

Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Tolura bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### Wijze van toediening

Telmisartan tabletten zijn bedoeld voor éénmaal daagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, al dan niet met voedsel.

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Telmisartan dient in een gesloten blisterverpakking bewaard te worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen (zie rubriek 6.6).

Tolura-tabletten zijn niet deelbaar en zijn daarom niet geschikt voor patiënten die een dosis van 20 mg telmisartan nodig hebben voor de behandeling van hypertensie of voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of hemodialyse. Voor deze patiënten is een equivalent product met hetzelfde actieve ingrediënt beschikbaar.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Galwegobstructies
- Ernstige leverinsufficiëntie

Het gelijktijdig gebruik van Tolura met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Zwangerschap

Behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten mag niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antiantihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig worden begonnen met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### Leverinsufficiëntie

Tolura dient niet te worden gegeven aan patiënten met cholestasis, galwegobstructies of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3), aangezien telmisartan grotendeels met de gal wordt uitgescheiden. Het is te verwachten dat deze patiënten een lagere hepatische klaring voor telmisartan hebben. Tolura dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie.

#### Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale renale arterie stenose of stenose van de arterie van één functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden.

#### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Bij het gebruik van Tolura bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een periodieke controle van de kalium- en de creatinineserumspiegel aanbevolen. Er is geen ervaring met het toedienen van Tolura aan patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

#### Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering van Tolura, kan voorkomen bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie door behandeling met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke condities dienen vóór toediening van Tolura gecorrigeerd te worden. Volume- en/of natriumdepletie dient vóór toediening van Tolura gecorrigeerd te worden.

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en de nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renineangiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (bv. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, zoals telmisartan, geassocieerd met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door remming van het renine-angiotensine systeem. Het gebruik van telmisartan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

#### Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

#### Diabetespatiënten behandeld met insuline of antidiabetica

Bij deze patiënten kan hypoglykemie voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan. Daarom moet worden overwogen om bij deze patiënten de bloedglucose goed in de gaten te houden; indien geïndiceerd, kan een aanpassing in de dosering van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn.

#### Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die het Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem (RAAS) beïnvloeden, kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen en/of bij patiënten met onderliggende aandoeningen kan hyperkaliëmie fataal zijn. Voordat het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die het RAAS beïnvloeden overwogen wordt, moet een risico-batenanalyse gemaakt worden.

De belangrijkste risicofactoren voor hyperkaliëmie waarmee rekening gehouden moet worden zijn:

- Diabetes mellitus, nierfunctiestoornis, leeftijd (> 70 jaar).
- Combinatie met één of meer andere geneesmiddelen die het RAAS beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Geneesmiddelen of therapeutische groepen geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken zijn zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimetoprim.
- Onderliggende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bv. infectieuze aandoening), celafbraak (bv. acute ledemaat-ischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid letsel).

Het nauwgezet monitoren van het serumkalium van risicopatiënten wordt aangeraden (zie rubriek 4.5).

#### Sorbitol

Dit middel bevat 149,8 mg sorbitol per tablet.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Etnische verschillen

Zoals ook bij angiotensin convertend enzyme (ACE)-remmers is waargenomen, zijn telmisartan en de andere angiotensine II-receptorantagonisten duidelijk minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde mensen dan bij niet-negroïden, mogelijk door een hogere prevalentie van lagere renineconcentraties in de negroïde hypertensieve populatie.

#### Overige

Zoals geldt voor alle antihypertensieve middelen kan een sterke daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen resulteren in myocardiinfarct of beroerte.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Digoxine

Wanneer telmisartan gecombineerd werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de spiegel binnen het therapeutisch bereik te houden.

Telmisartan kan hyperkaliëmie veroorzaken, net als andere geneesmiddelen die werken op het renineangiotensine-aldosteron systeem (zie rubriek 4.4). Het risico kan vergroot worden als telmisartan gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen die ook hyperkaliëmie kunnen veroorzaken (zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's inclusief selectieve COX-2 remmers), heparine, immuunsuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimetoprim).

Het optreden van hyperkaliëmie is afhankelijk van samenhangende risicofactoren. Het risico is verhoogd in geval van de bovengenoemde combinatiebehandelingen. Het risico is in het bijzonder verhoogd bij combinatie met kaliumsparende diuretica en bij gecombineerd gebruik van zoutvervangers die kalium bevatten. Een combinatie met ACE-remmers of NSAID's levert bijvoorbeeld minder risico op, vooropgesteld dat de veiligheidsmaatregelen voor gebruik in acht genomen worden.

*Gelijktijdig gebruik niet aan te raden*

#### Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

Angiotensine II-receptorantagonisten zoals telmisartan verminderen diureticageïnduceerd kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, kaliumsupplementen, of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen tot een significante stijging van het serumkalium leiden. Indien gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege aangetoonde hypokaliëmie dient dit voorzichtig te gebeuren en moet het serumkalium nauwlettend gevolgd worden.

#### Lithium

Reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit zijn waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, inclusief telmisartan. Indien de combinatie nodig geacht wordt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend te volgen.

*Pas op bij gelijktijdig gebruik*

#### Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en nietselectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten

verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en een middel dat de cyclo-oxygenase remt, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, wat meestal omkeerbaar is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In een studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de  $AUC_{0-24}$  and  $C_{max}$  van ramipril en ramiprilaat. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

#### Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Voorgaande behandeling met hoge doseringen diuretica zoals furosemide (lisdiureticum) en hydrochloorthiazide (thiazide diureticum) kan resulteren in volumedepletie en in een risico op hypotensie wanneer een behandeling met telmisartan gestart wordt.

*In overweging nemen bij gelijktijdig gebruik*

#### Andere antihypertensieve middelen

Het bloeddrukverlagend effect van telmisartan kan vergroot worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensieve geneesmiddelen.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Gebaseerd op hun farmacologische eigenschappen is te verwachten dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect van alle antihypertensiva, inclusief telmisartan, potentiëren: Baclofen, amifostine. Verder kan orthostatische hypotensie versterkt worden door alcohol, barbituraten, narcotica en antidepressiva.

#### Corticosteroïden (systemische route)

Afname van het antihypertensieve effect.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende de eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van telmisartan bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine II-

receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van telmisartan in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, wordt telmisartan niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

### Vruchtbaarheid

In preklinische studies werden geen effecten van telmisartan op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Wanneer een voertuig wordt bestuurd of een machine wordt bediend, dient er rekening mee te worden gehouden dat bij een behandeling van hoge bloeddruk, zoals een behandeling met Tolura, soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen bestaan uit anafylactische reactie en angio-oedeem, welke zelden voorkomen ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), en acuut nierfalen.

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld voor telmisartan (41,4%) was doorgaans vergelijkbaar met placebo (43,9%) in de gecontroleerde studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie. De incidentie van de bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosis en liet geen correlatie zien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten. Het veiligheidsprofiel van telmisartan bij patiënten die werden behandeld voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit kwam overeen met het veiligheidsprofiel bij patiënten met hypertensie.

De bijwerkingen hieronder weergegeven zijn verzameld uit gecontroleerde klinische studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie en uit postmarketing-rapporten. Het overzicht bevat ook ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de behandeling zoals gerapporteerd in drie klinische langetermijnstudies met 21.642 patiënten die behandeld werden met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar.

### Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende



indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Urineweginfectie inclusief cystitis, infectie van de bovenste luchtwegen inclusief faryngitis en sinusitis  
Zelden: Sepsis waaronder sepsis met fatale afloop<sup>1</sup>

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie  
Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reactie, overgevoeligheid

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperkaliëmie  
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

#### Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid, depressie  
Zelden: Angst

#### Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Syncope  
Zelden: Slaperigheid

#### Oogaandoeningen

Zelden: Verstoord zicht

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

#### Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie  
Zelden: Tachycardie

#### Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie<sup>2</sup>, orthostatische hypotensie

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe, hoesten  
Zeer zelden: Interstitiële longziekte<sup>4</sup>

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken  
Zelden: Droge mond, maagklachten, dysgeusie

#### Lever- en galaandoeningen

Zelden: Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever<sup>3</sup>

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Pruritus, hyperhidrosis, huiduitslag  
Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), eczeem, erythema, urticaria, geneesmiddelen huiduitslag, toxische huiduitslag

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Rugpijn (bv. sciatica), spierkrampen, myalgie  
Zelden: Artralgie, pijn in ledematen, pijnlijke pees (tendinitis-achtige symptomen)

#### Nier- en urinewegenaandoeningen

Soms: Verminderde werking van de nieren, inclusief nierfalen

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn op de borst  
Zelden: Griepachtige verschijnselen

#### Onderzoeken

Soms: Verhoogde bloedwaarden van creatinine  
Zelden: Verlaagd haemoglobine, verhoogde bloedwaarden van urinezuur, leverenzymen en creatininefosfokinase

1,2,3,4: voor verdere beschrijving zie de sub-rubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Sepsis

In het klinisch onderzoek genaamd PROFESS, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo. Dit kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme (zie rubriek 5.1).

##### Hypotensie

Deze bijwerking is gerapporteerd als vaak voorkomend bij patiënten met gereguleerde bloeddruk die werden behandeld met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit bovenop de standaardzorg.

##### Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever

De meeste gevallen van abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever tijdens post-marketing gebruik traden op bij patiënten van Japanse afkomst. Patiënten van Japanse afkomst hebben meer kans deze bijwerkingen te ervaren.

##### Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdosering bij de mens.

Symptomen: de duidelijkste verschijnselen van overdosering met telmisartan zijn hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, toename van serumcreatine en acuut nierfalen zijn ook gerapporteerd.

Behandeling: Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De

behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken en/of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol zijn in de behandeling van een overdosering. Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volumesuppletie dienen snel te worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorantagonisten, enkelvoudig, ATC-code: C09CA07.

#### Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal werkende en specifieke angiotensine II-receptor (type AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT<sub>1</sub>-receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan vertoont geen partieel agonisme op de AT<sub>1</sub>-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT<sub>1</sub>-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit voor andere receptoren zien, inclusief AT<sub>2</sub> en andere minder gekarakteriseerde AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, noch het effect van eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine convertend enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen te verwachten.

Bij de mens blokkeerde een dosis van 80 mg telmisartan bijna volledig door angiotensine II-geïnduceerde bloeddrukverhogingen. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Behandeling van essentiële hypertensie

Na de eerste toediening van telmisartan wordt het antihypertensieve effect geleidelijk zichtbaar binnen 3 uur. De maximale reductie van de bloeddruk wordt in het algemeen 4 tot 8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en deze blijft tijdens langdurige therapie behouden.

Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering. Dit is aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door de ratio's tussen dal- en piekconcentraties die in placebogecontroleerd klinisch onderzoek na een dosis van 40 en 80 mg telmisartan consistent boven de 80% waren. Er bestaat een duidelijke trend van een relatie tussen de dosering en de hersteltijd tot de uitgangswaarde van de systolische bloeddruk. De gegevens betreffende de diastolische bloeddruk zijn vanuit dit oogpunt inconsistent.

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartfrequentie te beïnvloeden. De mate waarin de diuretische en natriuretische effecten van het geneesmiddel bijdragen aan de hypotensieve activiteit van het middel, moet nog worden vastgesteld. De antihypertensieve effectiviteit van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen antihypertensiva (dit is aangetoond in klinische onderzoeken waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

Na abrupt afbreken van de behandeling met telmisartan keert de bloeddruk geleidelijk terug naar de waarden van vóór de behandeling over een periode van een paar dagen zonder dat er aanwijzingen zijn voor rebound-hypertensie.

De incidentie van een droge hoest was significant lager in patiënten die met telmisartan werden behandeld dan in diegenen die ACE-remmers toegediend kregen tijdens klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct vergeleken werden.

#### Cardiovasculaire preventie

**ONTARGET** (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vergeleek de effecten van telmisartan, ramipril en de combinatie van telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire eindpunten in 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar of ouder met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, beroerte, TIA, perifere vaatlijden, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade (bv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macrofoc microalbuminurie), dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden in één van de drie volgende behandelgroepen gerandomiseerd: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), en gevolgd gedurende een periode van gemiddeld 4,5 jaar.

Telmisartan liet een vergelijkbaar effect als ramipril zien in het reduceren van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk in de groep behandeld met alleen telmisartan (16,7%) en alleen ramipril (16,5%). De hazard ratio voor telmisartan versus ramipril was 1,01 (97,5% BI 0,93 – 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). Het totale mortaliteitscijfer was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op de vooraf vastgestelde secundaire eindpunten, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5 % BI 0,90 - 1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], op het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met in andere opzichten vergelijkbare inclusie criteria als bij ONTARGET op telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide gegeven bovenop de standaard zorg. De gemiddelde duur voor follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van de primaire samengestelde eindpunten (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan en 17,0% in de placebogroepen met een hazard ratio van 0,92 (95% BI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Er werd bewijs gevonden voor een voordeel van telmisartan ten opzichte van placebo in het vooraf gespecificeerde tweede samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt op cardiovasculaire mortaliteit (hazard ratio 1,03, 95% BI 0,85 – 1,24).

Hoesten en angio-oedeem werden minder vaak gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met telmisartan dan bij patiënten die werden behandeld met ramipril, terwijl hypotensie vaker werd gerapporteerd bij telmisartan.

Gecombineerd gebruik van telmisartan met ramipril bracht geen extra voordeel boven ramipril alleen of telmisartan alleen. Cardiovasculaire mortaliteit en alle andere oorzaken van mortaliteit waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

In het klinisch onderzoek genaamd “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS) bij patiënten van 50 jaar of ouder, die recentelijk een beroerte hadden doorgemaakt, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,00 - 2,06)]; de incidentie van

sepsis met fatale afloop was verhoogd bij patiënten die met telmisartan werden behandeld (0,33 %) vs. patiënten die met placebo werden behandeld (0,16 %) [RR 2,07 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,14 - 3,76)]. De toegenomen frequentie van sepsis die werd waargenomen bij gebruik van telmisartan kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van telmisartan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De bloeddrukverlagende effecten van twee doseringen van telmisartan werden beoordeeld in 76 hypertensieve patiënten, grotendeels met overgewicht in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar (lichaamsgewicht  $\geq 20$  kg en  $\leq 120$  kg, gemiddeld 74,6 kg), na het nemen van telmisartan 1mg/kg (n=29 behandeld) of 2 mg/kg (n=31 behandeld) gedurende een 4 weken durende behandelperiode. Bij inclusie werd de aanwezigheid van een secundaire hypertensie niet onderzocht. Bij sommige van de onderzochte patiënten waren de toegediende doses hoger dan die aanbevolen voor de behandeling van hypertensie bij volwassen patiënten, waarbij een dagelijkse dosis werd bereikt die vergelijkbaar was met de dosis van 160 mg die bij volwassenen was onderzocht. Na correctie voor leeftijdgroepseffecten waren de gemiddelde systolische bloeddrukveranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (primaire doelstelling) -14,5 (1,7) mmHg in de telmisartan 2 mg/kg-groep, -9,7 (1,7) mmHg in de telmisartan 1 mg/kg-groep, en -6,0 (2,4) in de placebogroep. De gecorrigeerde diastolische bloeddrukveranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde waren respectievelijk -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg en -3,5 (2,1) mmHg. De veranderingen waren dosisafhankelijk. De veiligheidsdata van deze studie bij patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar bleken over het algemeen vergelijkbaar met die gezien bij volwassenen. De veiligheid van langdurige behandeling met telmisartan bij kinderen en adolescenten werd niet geëvalueerd.

Een toename van eosinofielen gerapporteerd bij deze patiëntenpopulatie werd niet bijgehouden bij volwassenen. De klinische betekenis en relevantie hiervan is niet bekend.

Het is niet mogelijk om uit deze klinische gegevens conclusies te trekken over de werkzaamheid en veiligheid van telmisartan bij hypertensieve pediatrie patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Telmisartan wordt snel geabsorbeerd maar de hoeveelheid die geabsorbeerd wordt varieert. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan is ongeveer 50%. Wanneer telmisartan samen met voedsel wordt ingenomen, varieert de reductie van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie–tijd curve ( $AUC_{0-8}$ ) van telmisartan tussen de 6% (dosis van 40 mg) en de 19% (dosis van 160 mg). Vanaf drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een lege maag of met voedsel vergelijkbaar.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Aangenomen wordt dat de kleine reductie in de oppervlakte onder de curve geen klinisch relevante reductie van het therapeutische effect veroorzaakt.

Er bestaat geen lineaire relatie tussen doseringen en plasmaspiegels.  $C_{max}$  en in mindere mate AUC stijgen niet proportioneel bij doseringen boven 40 mg.

#### Distributie

Telmisartan is grotendeels gebonden aan plasma-eiwitten (>99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume tijdens de steady-state ( $V_{dss}$ ) is ongeveer 500 liter.

#### Biotransformatie

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie van de oorspronkelijke verbinding tot een glucuronide. Er is geen farmacologische activiteit van het conjugaat aangetoond.

#### Eliminatie

Telmisartan wordt gekarakteriseerd door een biexponentiële eliminatiekinetiek met een terminale halfwaardetijd van > 20 uur. De maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en, in mindere mate, de oppervlakte onder de concentratietijdcurve (AUC) nemen niet proportioneel toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante accumulatie van telmisartan wanneer dit volgens de aangeraden dosering wordt ingenomen. De plasmaconcentraties zijn bij vrouwen hoger dan bij mannen. Dit heeft geen relevante invloed op de effectiviteit.

Na orale (en intraveneuze) toediening wordt telmisartan bijna geheel uitgescheiden via de feces, voornamelijk als onveranderd product. De cumulatieve hoeveelheid die via de urine wordt uitgescheiden is <1% van de dosis. De totale plasmaklaring,  $Cl_{tot}$ , is hoog (ongeveer 1000 ml/min) in vergelijking met de hepatische bloeddorstrooming (ongeveer 1500 ml/min).

#### *Speciale populaties*

##### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van twee doseringen van telmisartan werd beoordeeld als secundaire doelstelling bij hypertensieve patiënten (n=57) in de leeftijd van 6 tot <18 jaar, na het nemen van telmisartan 1 mg/kg of 2 mg/kg gedurende een vier weken durende behandelperiode. Farmacokinetische doelstellingen omvatten onder meer de bepaling van de steady-state van telmisartan bij kinderen en adolescenten en onderzoek naar leeftijdsgerelateerde verschillen. Hoewel de studie te klein was voor een adequate beoordeling van de farmacokinetiek bij kinderen onder de 12 jaar, kwamen de resultaten over het algemeen overeen met de bevindingen bij volwassenen en bevestigen de niet-lineariteit van telmisartan, met name voor  $C_{max}$ .

##### Geslacht

Verschillen in plasmaconcentraties tussen geslachten werden waargenomen, de  $C_{max}$  en AUC zijn, respectievelijk, ongeveer 3 en 2 keer hoger in vrouwen vergeleken met mannen.

##### Ouderen

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen ouderen en personen onder de 65 jaar.

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige en ernstige nierinsufficiëntie werd een verdubbeling van de plasmaconcentratie waargenomen. Echter, bij patiënten met nierinsufficiëntie die gedialyseerd

worden, werden lagere plasmaconcentraties waargenomen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is telmisartan zeer sterk aan plasma-eiwitten gebonden en kan het niet door dialyse worden verwijderd. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Leverinsufficiëntie

In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100% waargenomen. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In preklinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten doses, gelijkwaardig aan de blootstelling in de klinische therapeutische range, een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, haemoglobine, haematocriet) en veranderingen in de renale haemodynamie (toename in bloed urea nitrogen (BUN) en creatinine) alsmede een toename van het serumkalium in normotensieve dieren. In honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. In ratten en honden werd ook beschadiging van de maagslijmwand (erosie, ulcera of ontsteking) waargenomen. Deze farmacologisch gemedieerde bijwerkingen, reeds bekend van preklinische studies met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, konden worden voorkomen door oraal extra zout toe te dienen.

In beide diersoorten werd een toename in de plasmarenine activiteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, ook bekende klasse-effecten van ACE-remmers en andere angiotensine II-receptorantagonisten, lijken geen klinische betekenis te hebben.

Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, echter bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de post-natale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit of voor relevante clastogene activiteit in *in vitro* studies. Er is geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniteit in ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon (K30)  
Meglumine  
Natriumhydroxide  
Lactosemonohydraat  
Sorbitol (E420)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Al/PVC Al blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat 7 of 10 tabletten.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 100 tabletten in een doos.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4. juni 2010  
Datum van laatste verlenging 19 maart 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).



## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tolura 80 mg tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg telmisartan.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke tablet bevat 299,7 mg sorbitol (E420) en 114 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

80 mg: witte tot bijna witte, biconvexe, capsulevormige tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Hypertensie

Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen.

#### Cardiovasculaire preventie

Reductie van cardiovasculaire morbiditeit bij volwassenen met:

- manifeste atherotrombotische cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van coronair hartlijden, beroerte of perifere vaatlijden) of
- type 2 diabetes mellitus met gedocumenteerde eindorgaanschade.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

#### Behandeling van essentiële hypertensie

De doorgaans effectieve dosering bedraagt 40 mg éénmaal daags. Sommige patiënten hebben al voldoende baat bij een dagelijkse dosering van 20 mg. In gevallen waar de gewenste bloeddruk niet wordt bereikt, kan de dosis telmisartan worden verhoogd tot een maximum van 80 mg. Als alternatief kan telmisartan worden gebruikt in combinatie met thiazide-type diuretica zoals hydrochloorthiazide, waarvan is aangetoond dat het een aanvullend bloeddrukverlagend effect heeft met telmisartan. Wanneer een verhoging van de dosering overwogen wordt, dient gerealiseerd te worden dat het maximale antihypertensieve effect over het algemeen vier tot acht weken na de aanvang van de behandeling wordt bereikt (zie rubriek 5.1).

#### Cardiovasculaire preventie

De aanbevolen dagelijkse dosering is 80 mg éénmaal daags. Het is niet bekend of doses lager dan 80 mg telmisartan effectief zijn in het verlagen van cardiovasculaire morbiditeit.

Bij het starten van de behandeling met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit wordt aanbevolen nauwgezet de bloeddruk te controleren en zonodig is aanpassing van bloeddrukverlagende medicatie noodzakelijk.

## *Speciale populaties*

### Patiënten met nierinsufficiëntie

Beperkte ervaring is opgedaan bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en bij hemodialysepatiënten. Een lagere startdosis van 20 mg wordt aangeraden voor deze patiënten (zie rubriek 4.4). Voor patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk.

### Patiënten met leverinsufficiëntie

Tolura is gecontra-indiceerd voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie mag de dosering niet hoger dan 40 mg zijn (zie rubriek 4.4).

### Oudere patiënten

Aanpassing van de dosering bij ouderen is niet nodig.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Tolura bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

### Wijze van toediening

Telmisartan tabletten zijn bedoeld voor éénmaal daagse orale toediening en dienen ingenomen te worden met vloeistof, al dan niet met voedsel.

### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Telmisartan dient in een gesloten blisterverpakking bewaard te worden vanwege de hygroscopische eigenschap van de tabletten. Tabletten dienen vlak voor toediening uit de blisterverpakking te worden genomen (zie rubriek 6.6).

Tolura-tabletten zijn niet deelbaar en zijn daarom niet geschikt voor patiënten die een dosis van 20 mg telmisartan nodig hebben voor de behandeling van hypertensie of voor patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of hemodialyse. Voor deze patiënten is een equivalent product met hetzelfde actieve ingrediënt beschikbaar.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Galwegobstructies
- Ernstige leverinsufficiëntie

Het gelijktijdig gebruik van Tolura met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Zwangerschap

Behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten mag niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve antiantihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonisttherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt, en moet, indien nodig worden begonnen met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### Leverinsufficiëntie

Tolura dient niet te worden gegeven aan patiënten met cholestasis, galwegobstructies of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3), aangezien telmisartan grotendeels met de gal wordt uitgescheiden. Het is te verwachten dat deze patiënten een lagere hepatische klaring voor telmisartan hebben. Tolura dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie.

#### Renovasculaire hypertensie

Er bestaat een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale renale arterie stenose of stenose van de arterie van één functionerende nier behandeld worden met geneesmiddelen die het renine-angiotensine-aldosteron systeem beïnvloeden.

#### Nierinsufficiëntie en niertransplantatie

Bij het gebruik van Tolura bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt een periodieke controle van de kalium- en de creatinineserumspiegel aanbevolen. Er is geen ervaring met het toedienen van Tolura aan patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

#### Intravasculaire hypovolemie

Symptomatische hypotensie, vooral na de eerste dosering van Tolura, kan voorkomen bij patiënten met volume- en/of natriumdepletie door behandeling met een sterk werkzaam diureticum, een zoutarm dieet, diarree of braken. Dergelijke condities dienen vóór toediening van Tolura gecorrigeerd te worden. Volume- en/of natriumdepletie dient vóór toediening van Tolura gecorrigeerd te worden.

#### Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Overige condities met stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem

Bij patiënten bij wie de vasculaire tonus en de nierfunctie voornamelijk van de activiteit van het renineangiotensine-aldosteron systeem afhankelijk zijn (bv. patiënten met ernstige decompensatio cordis of onderliggende nierziekten, inclusief stenose van de nierarterie) is de behandeling met geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden, zoals telmisartan, geassocieerd met acute hypotensie, hyperazotemie, oligurie of, in zeldzame gevallen, acuut nierfalen (zie rubriek 4.8).

#### Primair aldosteronisme

Patiënten met primair aldosteronisme reageren in het algemeen niet op antihypertensiva die hun werking uitoefenen door remming van het renine-angiotensine systeem. Het gebruik van telmisartan bij deze patiënten wordt daarom niet aanbevolen.

#### Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofe cardiomyopathie

Zoals geldt voor andere vasodilatoren is voorzichtigheid geboden bij patiënten die lijden aan aorta- of mitralisklepstenose, of obstructieve hypertrofe cardiomyopathie.

#### Diabetespatiënten behandeld met insuline of antidiabetica

Bij deze patiënten kan hypoglykemie voorkomen tijdens de behandeling met telmisartan. Daarom moet worden overwogen om bij deze patiënten de bloedglucose goed in de gaten te houden; indien geïndiceerd, kan een aanpassing in de dosering van insuline of antidiabetica noodzakelijk zijn.

#### Hyperkaliëmie

Het gebruik van geneesmiddelen die het Renine-Angiotensine-Aldosteron Systeem (RAAS) beïnvloeden, kan hyperkaliëmie veroorzaken.

Bij ouderen, bij patiënten met nierinsufficiëntie, bij diabetici, bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen die de kaliumspiegel verhogen en/of bij patiënten met onderliggende aandoeningen kan hyperkaliëmie fataal zijn. Voordat het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen die het RAAS beïnvloeden overwogen wordt, moet een risico-batenanalyse gemaakt worden.

De belangrijkste risicofactoren voor hyperkaliëmie waarmee rekening gehouden moet worden zijn:

- Diabetes mellitus, nierfunctiestoornis, leeftijd (> 70 jaar).
- Combinatie met één of meer andere geneesmiddelen die het RAAS beïnvloeden en/of kaliumsupplementen. Geneesmiddelen of therapeutische groepen geneesmiddelen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken zijn zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers), heparine, immunosuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimetoprim.
- Onderliggende aandoeningen, in het bijzonder dehydratatie, acute decompensatio cordis, metabole acidose, verslechtering van de nierfunctie, plotselinge verslechtering van de toestand van de nieren (bv. infectieuze aandoening), celafbraak (bv. acute ledemaat-ischemie, rhabdomyolyse, uitgebreid letsel).

Het nauwgezet monitoren van het serumkalium van risicopatiënten wordt aangeraden (zie rubriek 4.5).

#### Sorbitol

Dit middel bevat 299,7 mg sorbitol per tablet.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet innemen/toegediend krijgen.

#### Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Etnische verschillen

Zoals ook bij angiotensin convertend enzyme (ACE)-remmers is waargenomen, zijn telmisartan en de andere angiotensine II-receptorantagonisten duidelijk minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde mensen dan bij niet-negroïden, mogelijk door een hogere prevalentie van lagere renineconcentraties in de negroïde hypertensieve populatie.

#### Overige

Zoals geldt voor alle antihypertensieve middelen kan een sterke daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of ischemische cardiovasculaire aandoeningen resulteren in myocardinfarct of beroerte.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Digoxine

Wanneer telmisartan gecombineerd werd toegediend met digoxine, werd een mediane toename van de digoxinepiekplasmaconcentratie (49%) en -dalconcentratie (20%) waargenomen. Bij het initiëren, het aanpassen en het stoppen van telmisartan dient de digoxinespiegel gecontroleerd te worden, om de spiegel binnen het therapeutisch bereik te houden.

Telmisartan kan hyperkaliëmie veroorzaken, net als andere geneesmiddelen die werken op het renineangiotensine-aldosteron systeem (zie rubriek 4.4). Het risico kan vergroot worden als telmisartan gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen die ook hyperkaliëmie kunnen veroorzaken (zoutvervangers die kalium bevatten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's inclusief selectieve COX-2 remmers), heparine, immuunsuppressiva (cyclosporine of tacrolimus) en trimetoprim).

Het optreden van hyperkaliëmie is afhankelijk van samenhangende risicofactoren. Het risico is verhoogd in geval van de bovengenoemde combinatiebehandelingen. Het risico is in het bijzonder verhoogd bij combinatie met kaliumsparende diuretica en bij gecombineerd gebruik van zoutvervangers die kalium bevatten. Een combinatie met ACE-remmers of NSAID's levert bijvoorbeeld minder risico op, vooropgesteld dat de veiligheidsmaatregelen voor gebruik in acht genomen worden.

*Gelijktijdig gebruik niet aan te raden*

#### Kaliumsparende diuretica en kaliumsupplementen

Angiotensine II-receptorantagonisten zoals telmisartan verminderen diureticageïnduceerd kaliumverlies. Kaliumsparende diuretica, bv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride, kaliumsupplementen, of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen tot een significante stijging van het serumkalium leiden. Indien gelijktijdig gebruik geïndiceerd is vanwege aangetoonde hypokaliëmie dient dit voorzichtig te gebeuren en moet het serumkalium nauwlettend gevolgd worden.

#### Lithium

Reversibele stijging van de serumlithiumconcentratie en toxiciteit zijn waargenomen tijdens gelijktijdig gebruik van lithium en ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, inclusief telmisartan. Indien de combinatie nodig geacht wordt, wordt aangeraden de serumlithiumspiegel nauwlettend te volgen.

*Pas op bij gelijktijdig gebruik*

#### Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen

NSAID's (bv. acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en nietselectieve NSAID's) kunnen het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten

verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan het gelijktijdig toedienen van een angiotensine II-receptorantagonist en een middel dat de cyclo-oxygenase remt, leiden tot een verdere verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, wat meestal omkeerbaar is. Daarom dient de combinatie voorzichtig te worden toegepast, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het monitoren van de nierfunctie na aanvang van de combinatietherapie, en vervolgens periodiek, dient overwogen te worden.

In een studie leidde de gezamenlijke toediening van telmisartan en ramipril tot een toename tot 2,5 maal van de  $AUC_{0-24}$  and  $C_{max}$  van ramipril en ramiprilaat. De klinische relevantie van deze waarneming is niet bekend.

#### Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Voorgaande behandeling met hoge doseringen diuretica zoals furosemide (lisdiureticum) en hydrochloorthiazide (thiazide diureticum) kan resulteren in volumedepletie en in een risico op hypotensie wanneer een behandeling met telmisartan gestart wordt.

*In overweging nemen bij gelijktijdig gebruik*

#### Andere antihypertensieve middelen

Het bloeddrukverlagend effect van telmisartan kan vergroot worden door gelijktijdig gebruik van andere antihypertensieve geneesmiddelen.

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Gebaseerd op hun farmacologische eigenschappen is te verwachten dat de volgende geneesmiddelen het hypotensieve effect van alle antihypertensiva, inclusief telmisartan, potentiëren: Baclofen, amifostine. Verder kan orthostatische hypotensie versterkt worden door alcohol, barbituraten, narcotica en antidepressiva.

#### Corticosteroiden (systemische route)

Afname van het antihypertensieve effect.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten gedurende de eerste trimester van de zwangerschap wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Het gebruik van angiotensine II-receptorantagonisten is gecontraïndiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van telmisartan bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Hoewel er geen gecontroleerde epidemiologische gegevens zijn over het risico van angiotensine II-

receptorantagonisten kan het risico vergelijkbaar zijn bij deze klasse van geneesmiddelen. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten overgezet worden op een alternatieve antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de angiotensine II-receptorantagonistetherapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met angiotensine II-receptorantagonisten onmiddellijk te worden gestaakt en moet, indien nodig, worden begonnen met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan angiotensine II-receptorantagonisten gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder angiotensine II-receptorantagonisten heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

### Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van telmisartan in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven, wordt telmisartan niet aangeraden. Alternatieve behandelingen met beter bekende veiligheidsprofielen verdienen de voorkeur, vooral bij het geven van borstvoeding aan pasgeboren of prematuur geboren zuigelingen.

### Vruchtbaarheid

In preklinische studies werden geen effecten van telmisartan op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid waargenomen.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Wanneer een voertuig wordt bestuurd of een machine wordt bediend, dient er rekening mee te worden gehouden dat bij een behandeling van hoge bloeddruk, zoals een behandeling met Tolura, soms duizeligheid of sufheid kan optreden.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen bestaan uit anafylactische reactie en angio-oedeem, welke zelden voorkomen ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), en acuut nierfalen.

De totale incidentie van bijwerkingen gemeld voor telmisartan (41,4%) was doorgaans vergelijkbaar met placebo (43,9%) in de gecontroleerde studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie. De incidentie van de bijwerkingen was niet gerelateerd aan de dosis en liet geen correlatie zien met geslacht, leeftijd of ras van de patiënten. Het veiligheidsprofiel van telmisartan bij patiënten die werden behandeld voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit kwam overeen met het veiligheidsprofiel bij patiënten met hypertensie.

De bijwerkingen hieronder weergegeven zijn verzameld uit gecontroleerde klinische studies bij patiënten die werden behandeld voor hypertensie en uit postmarketing-rapporten. Het overzicht bevat ook ernstige bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot stopzetting van de behandeling zoals gerapporteerd in drie klinische langetermijnstudies met 21.642 patiënten die behandeld werden met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit gedurende maximaal zes jaar.

### Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn geclassificeerd met de frequentieaanduidingen aan de hand van de volgende

indeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Binnen de onderstaande frequentiegroepen worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Urineweginfectie inclusief cystitis, infectie van de bovenste luchtwegen inclusief faryngitis en sinusitis  
Zelden: Sepsis waaronder sepsis met fatale afloop<sup>1</sup>

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Soms: Anemie  
Zelden: Eosinofilie, trombocytopenie

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Anafylactische reactie, overgevoeligheid

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: Hyperkaliëmie  
Zelden: Hypoglykemie (bij diabetische patiënten)

#### Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid, depressie  
Zelden: Angst

#### Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Syncope  
Zelden: Slaperigheid

#### Oogaandoeningen

Zelden: Verstoord zicht

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: Vertigo

#### Hartaandoeningen

Soms: Bradycardie  
Zelden: Tachycardie

#### Bloedvataandoeningen

Soms: Hypotensie<sup>2</sup>, orthostatische hypotensie

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe, hoesten  
Zeer zelden: Interstitiële longziekte<sup>4</sup>

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: Buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, braken  
Zelden: Droge mond, maagklachten, dysgeusie

#### Lever- en galaandoeningen

Zelden: Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever<sup>3</sup>

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Pruritus, hyperhidrosis, huiduitslag  
Zelden: Angio-oedeem (ook met fatale afloop), eczeem, erythema, urticaria, geneesmiddelen huiduitslag, toxische huiduitslag



#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Rugpijn (bv. sciatica), spierkrampen, myalgie  
Zelden: Artralgie, pijn in ledematen, pijnlijke pees (tendinitis-achtige symptomen)

#### Nier- en urinewegenaandoeningen

Soms: Verminderde werking van de nieren, inclusief nierfalen

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Pijn op de borst  
Zelden: Griepachtige verschijnselen

#### Onderzoeken

Soms: Verhoogde bloedwaarden van creatinine  
Zelden: Verlaagd haemoglobine, verhoogde bloedwaarden van urinezuur, leverenzymen en creatininefosfokinase

1,2,3,4: voor verdere beschrijving zie de sub-rubriek “*Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen*”

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### Sepsis

In het klinisch onderzoek genaamd PROFESS, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo. Dit kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme (zie rubriek 5.1).

##### Hypotensie

Deze bijwerking is gerapporteerd als vaak voorkomend bij patiënten met gereguleerde bloeddruk die werden behandeld met telmisartan voor de reductie van cardiovasculaire morbiditeit bovenop de standaardzorg.

##### Abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever

De meeste gevallen van abnormale leverfunctie/ontregeling van de lever tijdens post-marketing gebruik traden op bij patiënten van Japanse afkomst. Patiënten van Japanse afkomst hebben meer kans deze bijwerkingen te ervaren.

##### Interstitiële longziekte

Gevalen van interstitiële longziekte zijn gemeld tijdens postmarketing-gebruik met een associatie met de tijd met de inname van telmisartan. Een causaal verband kon echter niet worden vastgesteld.

##### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar over overdosering bij de mens.

Symptomen: de duidelijkste verschijnselen van overdosering met telmisartan zijn hypotensie en tachycardie; bradycardie, duizeligheid, toename van serumcreatine en acuut nierfalen zijn ook gerapporteerd.

Behandeling: Telmisartan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De patiënt dient nauwkeurig in de gaten te worden gehouden en de behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De

behandeling is afhankelijk van het tijdstip van ingestie en de ernst van de symptomen. Denkbare maatregelen zijn onder andere het laten braken en/of maagspoelen. Actieve koolstof kan zinvol zijn in de behandeling van een overdosering. Serumelektrolyten en creatinine dienen frequent te worden gecontroleerd. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst, en zout en volumesuppletie dienen snel te worden toegediend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine II-receptorantagonisten, enkelvoudig, ATC-code: C09CA07.

#### Werkingsmechanisme

Telmisartan is een oraal werkende en specifieke angiotensine II-receptor (type AT<sub>1</sub>)-antagonist. Telmisartan verdringt angiotensine II met een zeer hoge affiniteit van zijn bindingsplaats op het AT<sub>1</sub>-receptor subtype, welke verantwoordelijk is voor de bekende effecten van angiotensine II. Telmisartan vertoont geen partieel agonisme op de AT<sub>1</sub>-receptor. Telmisartan bindt selectief aan de AT<sub>1</sub>-receptor. De binding is langdurig. Telmisartan laat geen affiniteit voor andere receptoren zien, inclusief AT<sub>2</sub> en andere minder gekarakteriseerde AT-receptoren. De functionele rol van deze receptoren is niet bekend, noch het effect van eventuele overstimulatie door angiotensine II, waarvan de spiegels verhoogd worden door telmisartan. Plasma-aldosteronspiegels worden verlaagd door telmisartan. Telmisartan remt het humaan plasmarenine niet en blokkeert geen ionkanalen. Telmisartan heeft geen remmend effect op het angiotensine convertend enzym (kininase II), het enzym dat ook bradykinine afbreekt. Er is dan ook geen toename van door bradykinine gemedieerde bijwerkingen te verwachten.

Bij de mens blokkeerde een dosis van 80 mg telmisartan bijna volledig door angiotensine II-geïnduceerde bloeddrukverhogingen. Dit blokkerende effect wordt gedurende 24 uur behouden en is nog steeds meetbaar na 48 uur.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Behandeling van essentiële hypertensie

Na de eerste toediening van telmisartan wordt het antihypertensieve effect geleidelijk zichtbaar binnen 3 uur. De maximale reductie van de bloeddruk wordt in het algemeen 4 tot 8 weken na aanvang van de behandeling bereikt en deze blijft tijdens langdurige therapie behouden.

Het antihypertensieve effect houdt gedurende 24 uur constant aan, inclusief de laatste 4 uur voor de volgende dosering. Dit is aangetoond met ambulante bloeddrukmetingen. Dit wordt bevestigd door de ratio's tussen dal- en piekconcentraties die in placebogecontroleerd klinisch onderzoek na een dosis van 40 en 80 mg telmisartan consistent boven de 80% waren. Er bestaat een duidelijke trend van een relatie tussen de dosering en de hersteltijd tot de uitgangswaarde van de systolische bloeddruk. De gegevens betreffende de diastolische bloeddruk zijn vanuit dit oogpunt inconsistent.

Bij patiënten met hypertensie reduceert telmisartan zowel de systolische als de diastolische bloeddruk zonder de hartfrequentie te beïnvloeden. De mate waarin de diuretische en natriuretische effecten van het geneesmiddel bijdragen aan de hypotensieve activiteit van het middel, moet nog worden vastgesteld. De antihypertensieve effectiviteit van telmisartan is vergelijkbaar met die van geneesmiddelen die representatief zijn voor andere klassen antihypertensiva (dit is aangetoond in klinische onderzoeken waarin telmisartan werd vergeleken met amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochloorthiazide en lisinopril).

Na abrupt afbreken van de behandeling met telmisartan keert de bloeddruk geleidelijk terug naar de waarden van vóór de behandeling over een periode van een paar dagen zonder dat er aanwijzingen zijn voor rebound-hypertensie.

De incidentie van een droge hoest was significant lager in patiënten die met telmisartan werden behandeld dan in diegenen die ACE-remmers toegediend kregen tijdens klinische onderzoeken waarin de twee antihypertensieve behandelingen direct vergeleken werden.

#### Cardiovasculaire preventie

**ONTARGET (ON**going Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vergeleek de effecten van telmisartan, ramipril en de combinatie van telmisartan en ramipril op de cardiovasculaire eindpunten in 25.620 patiënten in de leeftijd van 55 jaar of ouder met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, beroerte, TIA, perifere vaatlijden, of type 2 diabetes mellitus met bewezen eindorgaanschade (bv. retinopathie, hypertrofie van de linkerventrikel, macrofoc microalbuminurie), dit is een populatie met risico op cardiovasculaire gebeurtenissen.

Patiënten werden in één van de drie volgende behandelgroepen gerandomiseerd: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), of de combinatie van telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502), en gevolgd gedurende een periode van gemiddeld 4,5 jaar.

Telmisartan liet een vergelijkbaar effect als ramipril zien in het reduceren van het primaire samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen. De incidentie van het primaire eindpunt was gelijk in de groep behandeld met alleen telmisartan (16,7%) en alleen ramipril (16,5%). De hazard ratio voor telmisartan versus ramipril was 1,01 (97,5% BI 0,93 – 1,10, p (non-inferioriteit) = 0,0019 met een marge van 1,13). Het totale mortaliteitscijfer was respectievelijk 11,6% en 11,8% bij met telmisartan en ramipril behandelde patiënten.

Telmisartan bleek even werkzaam als ramipril op de vooraf vastgestelde secundaire eindpunten, bij cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct en niet-fatale beroerte [0,99 (97,5 % BI 0,90 - 1,08, p (non-inferioriteit) = 0,0004)], op het primaire eindpunt in de referentiestudie HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), waarin het effect van ramipril versus placebo werd onderzocht.

TRANSCEND randomiseerde ACE-I intolerante patiënten met in andere opzichten vergelijkbare inclusie criteria als bij ONTARGET op telmisartan 80 mg (n=2954) of placebo (n=2972), beide gegeven bovenop de standaard zorg. De gemiddelde duur voor follow-up was 4 jaar en 8 maanden. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van de primaire samengestelde eindpunten (cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte of ziekenhuisopname bij congestief hartfalen) gevonden [15,7% in de telmisartan en 17,0% in de placebogroepen met een hazard ratio van 0,92 (95% BI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Er werd bewijs gevonden voor een voordeel van telmisartan ten opzichte van placebo in het vooraf gespecificeerde tweede samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal hartinfarct, niet-fatale beroerte [0,87 (95% BI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Er werden geen aanwijzingen gevonden voor profijt op cardiovasculaire mortaliteit (hazard ratio 1,03, 95% BI 0,85 – 1,24).

Hoesten en angio-oedeem werden minder vaak gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met telmisartan dan bij patiënten die werden behandeld met ramipril, terwijl hypotensie vaker werd gerapporteerd bij telmisartan.

Gecombineerd gebruik van telmisartan met ramipril bracht geen extra voordeel boven ramipril alleen of telmisartan alleen. Cardiovasculaire mortaliteit en alle andere oorzaken van mortaliteit waren in aantallen hoger bij de combinatietherapie. Bovendien was er sprake van een significant hogere incidentie van hyperkaliëmie, nierfalen, hypotensie en syncope in de combinatie-arm. Daarom wordt het gebruik van een combinatie van telmisartan en ramipril niet aanbevolen bij deze populatie.

In het klinisch onderzoek genaamd “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PRoFESS) bij patiënten van 50 jaar of ouder, die recentelijk een beroerte hadden doorgemaakt, werd een verhoogde incidentie van sepsis waargenomen bij behandeling met telmisartan vergeleken met placebo, 0,70 % vs. 0,49 % [RR 1,43 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,00 - 2,06)]; de incidentie van

sepsis met fatale afloop was verhoogd bij patiënten die met telmisartan werden behandeld (0,33 %) vs. patiënten die met placebo werden behandeld (0,16 %) [RR 2,07 (95 % betrouwbaarheidsinterval 1,14 - 3,76)]. De toegenomen frequentie van sepsis die werd waargenomen bij gebruik van telmisartan kan berusten op toeval of gerelateerd zijn aan een tot nu toe onbekend mechanisme.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) en VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie. In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten.

Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van telmisartan bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

De bloeddrukverlagende effecten van twee doseringen van telmisartan werden beoordeeld in 76 hypertensieve patiënten, grotendeels met overgewicht in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar (lichaamsgewicht  $\geq 20$  kg en  $\leq 120$  kg, gemiddeld 74,6 kg), na het nemen van telmisartan 1mg/kg (n=29 behandeld) of 2 mg/kg (n=31 behandeld) gedurende een 4 weken durende behandelperiode. Bij inclusie werd de aanwezigheid van een secundaire hypertensie niet onderzocht. Bij sommige van de onderzochte patiënten waren de toegediende doses hoger dan die aanbevolen voor de behandeling van hypertensie bij volwassen patiënten, waarbij een dagelijkse dosis werd bereikt die vergelijkbaar was met de dosis van 160 mg die bij volwassenen was onderzocht. Na correctie voor leeftijdgroepseffecten waren de gemiddelde systolische bloeddrukveranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (primaire doelstelling) -14,5 (1,7) mmHg in de telmisartan 2 mg/kg-groep, -9,7 (1,7) mmHg in de telmisartan 1 mg/kg-groep, en -6,0 (2,4) in de placebogroep. De gecorrigeerde diastolische bloeddrukveranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde waren respectievelijk -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg en -3,5 (2,1) mmHg. De veranderingen waren dosisafhankelijk. De veiligheidsdata van deze studie bij patiënten in de leeftijd van 6 tot < 18 jaar bleken over het algemeen vergelijkbaar met die gezien bij volwassenen. De veiligheid van langdurige behandeling met telmisartan bij kinderen en adolescenten werd niet geëvalueerd.

Een toename van eosinofielen gerapporteerd bij deze patiëntenpopulatie werd niet bijgehouden bij volwassenen. De klinische betekenis en relevantie hiervan is niet bekend.

Het is niet mogelijk om uit deze klinische gegevens conclusies te trekken over de werkzaamheid en veiligheid van telmisartan bij hypertensieve pediatrie patiënten.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Telmisartan wordt snel geabsorbeerd maar de hoeveelheid die geabsorbeerd wordt varieert. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid van telmisartan is ongeveer 50%. Wanneer telmisartan samen met voedsel wordt ingenomen, varieert de reductie van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie–tijd curve ( $AUC_{0-8}$ ) van telmisartan tussen de 6% (dosis van 40 mg) en de 19% (dosis van 160 mg). Vanaf drie uur na toediening zijn de plasmaconcentraties van telmisartan ingenomen op een lege maag of met voedsel vergelijkbaar.

#### Lineariteit/non-lineariteit

Aangenomen wordt dat de kleine reductie in de oppervlakte onder de curve geen klinisch relevante reductie van het therapeutische effect veroorzaakt.

Er bestaat geen lineaire relatie tussen doseringen en plasmaspiegels.  $C_{max}$  en in mindere mate AUC stijgen niet proportioneel bij doseringen boven 40 mg.

#### Distributie

Telmisartan is grotendeels gebonden aan plasma-eiwitten (>99,5%), voornamelijk aan albumine en alfa-1-zuur-glycoproteïne. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume tijdens de steady-state ( $V_{dss}$ ) is ongeveer 500 liter.

#### Biotransformatie

Telmisartan wordt gemetaboliseerd door conjugatie van de oorspronkelijke verbinding tot een glucuronide. Er is geen farmacologische activiteit van het conjugaat aangetoond.

#### Eliminatie

Telmisartan wordt gekarakteriseerd door een biexponentiële eliminatiekinetiek met een terminale halfwaardetijd van > 20 uur. De maximale plasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en, in mindere mate, de oppervlakte onder de concentratietijdcurve (AUC) nemen niet proportioneel toe met de dosis. Er zijn geen aanwijzingen voor klinisch relevante accumulatie van telmisartan wanneer dit volgens de aangeraden dosering wordt ingenomen. De plasmaconcentraties zijn bij vrouwen hoger dan bij mannen. Dit heeft geen relevante invloed op de effectiviteit.

Na orale (en intraveneuze) toediening wordt telmisartan bijna geheel uitgescheiden via de feces, voornamelijk als onveranderd product. De cumulatieve hoeveelheid die via de urine wordt uitgescheiden is <1% van de dosis. De totale plasmaklaring,  $Cl_{tot}$ , is hoog (ongeveer 1000 ml/min) in vergelijking met de hepatische bloeddorstrooming (ongeveer 1500 ml/min).

#### *Speciale populaties*

##### Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van twee doseringen van telmisartan werd beoordeeld als secundaire doelstelling bij hypertensieve patiënten (n=57) in de leeftijd van 6 tot <18 jaar, na het nemen van telmisartan 1 mg/kg of 2 mg/kg gedurende een vier weken durende behandelperiode. Farmacokinetische doelstellingen omvatten onder meer de bepaling van de steady-state van telmisartan bij kinderen en adolescenten en onderzoek naar leeftijdsgerelateerde verschillen. Hoewel de studie te klein was voor een adequate beoordeling van de farmacokinetiek bij kinderen onder de 12 jaar, kwamen de resultaten over het algemeen overeen met de bevindingen bij volwassenen en bevestigen de niet-lineariteit van telmisartan, met name voor  $C_{max}$ .

##### Geslacht

Verschillen in plasmaconcentraties tussen geslachten werden waargenomen, de  $C_{max}$  en AUC zijn, respectievelijk, ongeveer 3 en 2 keer hoger in vrouwen vergeleken met mannen.

##### Ouderen

De farmacokinetiek van telmisartan verschilt niet tussen ouderen en personen onder de 65 jaar.

##### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige en ernstige nierinsufficiëntie werd een verdubbeling van de plasmaconcentratie waargenomen. Echter, bij patiënten met nierinsufficiëntie die gedialyseerd

worden, werden lagere plasmaconcentraties waargenomen. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is telmisartan zeer sterk aan plasma-eiwitten gebonden en kan het niet door dialyse worden verwijderd. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### Leverinsufficiëntie

In farmacokinetische studies bij patiënten met leverinsufficiëntie werd een toename in de absolute biologische beschikbaarheid tot bijna 100% waargenomen. De halfwaardetijd verandert niet bij patiënten met leverinsufficiëntie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In preklinisch veiligheidsonderzoek veroorzaakten doses, gelijkwaardig aan de blootstelling in de klinische therapeutische range, een afname in de parameters van de rode bloedcellen (erythrocyten, haemoglobine, haematocriet) en veranderingen in de renale haemodynamie (toename in bloed urea nitrogen (BUN) en creatinine) alsmede een toename van het serumkalium in normotensieve dieren. In honden werd renale tubulaire dilatatie en atrofie waargenomen. In ratten en honden werd ook beschadiging van de maagslijmwand (erosie, ulcera of ontsteking) waargenomen. Deze farmacologisch gemedieerde bijwerkingen, reeds bekend van preklinische studies met ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten, konden worden voorkomen door oraal extra zout toe te dienen.

In beide diersoorten werd een toename in de plasmarenine activiteit en hypertrofie/hyperplasie van de renale juxtaglomerulaire cellen waargenomen. Deze veranderingen, ook bekende klasse-effecten van ACE-remmers en andere angiotensine II-receptorantagonisten, lijken geen klinische betekenis te hebben.

Er is geen duidelijk bewijs waargenomen voor een teratogeen effect, echter bij toxische doses van telmisartan werd een effect op de post-natale ontwikkeling van de nakomelingen waargenomen, zoals een lager lichaamsgewicht en een vertraagd openen van de ogen.

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor mutageniteit of voor relevante clastogene activiteit in *in vitro* studies. Er is geen aanwijzing gevonden voor carcinogeniteit in ratten en muizen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Povidon (K30)  
Meglumine  
Natriumhydroxide  
Lactosemonohydraat  
Sorbitol (E420)  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Al/PVC Al blisterverpakking. Elke blisterverpakking bevat 7 of 10 tabletten.

Verpakkingsgrootten: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 100 tabletten in een doos.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4. juni 2010  
Datum van laatste verlenging 19 maart 2015

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



**A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

Niet van toepassing.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**VERPAKKIG/DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolura 40 mg tabletten

telmisartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 40 mg telmisartan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).

Lees de bijsluiters voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

tablet

14 tabletten

28 tabletten

30 tabletten

56 tabletten

84 tabletten

90 tabletten

98 tabletten

100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tolura 40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING; OPA/Al/PVC Al**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolura 40 mg tabletten

telmisartan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Enkel op blisterverpakkingen van 7 tabletten

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**VERPAKKIG/DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolura 80 mg tabletten

telmisartan

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 80 mg telmisartan.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat en sorbitol (E420).

Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

tablet

14 tabletten

28 tabletten

30 tabletten

56 tabletten

84 tabletten

90 tabletten

98 tabletten

100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP



**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tolura 80 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC

SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING; OPA/Al/PVC Al**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tolura 80 mg tabletten

telmisartan

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

KRKA

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Enkel op blisterverpakkingen van 7 tabletten

ma  
di  
woe  
don  
vrij  
zat  
zon

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Tolura 40 mg tabletten**

telmisartan

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tolura en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tolura en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Tolura behoort tot de klasse van geneesmiddelen die bekend staat als angiotensine II-receptorantagonisten. Angiotensine II is een verbinding die in uw lichaam wordt gemaakt en de bloedvaten vernauwt, waardoor de bloeddruk omhoog gaat. Tolura blokkeert dit effect van angiotensine II, zodat de bloedvaten verwijden en de bloeddruk wordt verlaagd.

**Tolura wordt gebruikt** voor de behandeling van essentiële hypertensie (hoge bloeddruk) bij volwassenen. 'Essentieel' betekent dat de hoge bloeddruk niet veroorzaakt wordt door een andere aandoening.

Hoge bloeddruk kan, als deze niet behandeld wordt, schade toebrengen aan bloedvaten in verschillende organen wat soms kan leiden tot hartaanval, hart- of nierfalen, beroerte of blindheid. Gewoonlijk zijn er geen symptomen van hoge bloeddruk voordat dergelijke schade optreedt. Dus het is belangrijk regelmatig te meten of de bloeddruk nog binnen normale waarden ligt.

**Tolura wordt ook gebruikt** om het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (bv. hartaanval of beroerte) te verlagen bij volwassen risico-patiënten omdat zij een verminderde of geen bloedtoevoer naar het hart of benen hebben, een beroerte hebben gehad, of een verhoogd risico hebben op diabetes. Uw arts kan u vertellen of u een hoog risico heeft op zulke aandoeningen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent langer dan 3 maanden zwanger; het is ook beter om het gebruik van Tolura te vermijden in het begin van de zwangerschap (zie rubriek over zwangerschap).
- U heeft een ernstige leveraandoening, zoals stuwings van de gal of galwegobstructie (een probleem met de afvoer van gal uit de lever en galblaas) of een andere ernstige leveraandoening.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Vertel uw arts of apotheker wanneer bovenstaande op u van toepassing is voor u Tolura inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Vertel uw arts wanneer u lijdt of heeft geleden aan één van de volgende aandoeningen of ziektes:

- Nierziekte of niertransplantatie
- Renale arterie stenose (vernauwing van de bloedvaten naar één of beide nieren)
- Leverziekte
- Hartproblemen
- Verhoogde aldosteronspiegels (het vasthouden van water en zout in het lichaam samen met een ver verstoorde balans van diverse mineralen in het bloed)
- bloeddruk (hypotensie), kan optreden als u uitgedroogd bent (overdadig verlies van lichaamsvocht) of een zouttekort heeft als gevolg van urine bevorderende therapie ('plaspillen'), een dieet met een laag zoutgehalte, diarree of braken
- Verhoogde kaliumspiegels in uw bloed
- Diabetes.

Vertel het uw arts voordat u Tolura inneemt:

- als u digoxine gebruikt.
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
  - een "ACE-remmer" (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
  - aliskiren.

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Het gebruik van Tolura wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en Tolura dient niet te worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik vanaf die periode (zie de rubriek over zwangerschap).

Bij een operatie of narcose moet u uw arts vertellen dat u Tolura gebruikt.

Tolura kan minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten.

Uw arts zal mogelijk regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Tolura bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tolura nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het kan zijn dat uw arts de dosering van deze andere geneesmiddelen aan moet passen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen dient u te stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de geneesmiddelen hieronder beschreven die tegelijkertijd met Tolura worden gebruikt:

- Lithiumbevattende geneesmiddelen voor de behandeling van sommige vormen van depressie.
- Geneesmiddelen die het kaliumgehalte in het bloed kunnen verhogen zoals kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen, diuretica (bepaalde 'plaspillen'), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's (niet steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. aspirine of ibuprofen), heparine, immunosuppressiva (bv. cyclosporine of of tacrolimus) en het antibioticum trimetoprim.
- Het gebruik van diuretica ('plaspillen'), vooral in hoge dosis samen met Tolura, kan leiden tot een overdadig verlies aan lichaamsvocht en lage bloeddruk (hypotensie).
- Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken "Wanneer

- mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- Een middel voor de behandeling van hartfalen (digoxine).

Het effect van Tolura kan afnemen wanneer u NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. aspirine of ibuprofen) of corticosteroiden gebruikt.

Tolura kan het bloeddrukverlagend effect vergroten van andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bv. baclofen, amifostine). Bovendien kan een lage bloeddruk verergerd worden door alcohol, slaapmiddelen, drugs of antidepressiva. U kunt dit opmerken als duizeligheid bij het opstaan. Raadpleeg uw arts als de dosis van uw andere geneesmiddelen moet worden aangepast tijdens het gebruik van Tolura.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Normaal gesproken zal uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van Tolura voor dat u zwanger bent of zodra u weet dat u zwanger bent en uw arts zal u adviseren een ander geneesmiddel te gebruiken in plaats van Tolura. Tolura wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het begin de zwangerschap en dient niet te worden gebruikt na de derde maand van de zwangerschap, omdat het dan ernstige.

#### Borstvoeding

Vertel uw arts als u borstvoeding geeft of op het punt staat te beginnen met het geven van borstvoeding. Tolura wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven en uw arts kan kiezen voor een andere behandeling als u borstvoeding wenst te geven, vooral als uw baby pas is geboren of te vroeg is geboren.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige mensen die Tolura innemen,voelen zich duizelig of vermoeid. Als u zich duizelig of vermoeid voelt, ga dan niet rijden of machines bedienen.

### **Tolura bevat lactose en sorbitol (E420)**

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat 149,8 mg sorbitol per tablet. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt of toegediend krijgt.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosis Tolura is één tablet per dag. Probeer de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. U kunt Tolura met of zonder voedsel innemen. De tablet dient ingenomen te worden met wat water of een andere non-alcoholische drank. Het is belangrijk om Tolura elke dag in te nemen totdat uw arts anders voorschrijft. Als u de indruk heeft dat de werking van Tolura te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Voor de behandeling van hoge bloeddruk is de normale dosis Tolura voor de meeste patiënten éénmaal daags één 40 mg tablet om de bloeddruk 24 uur onder controle te houden. Uw arts heeft u een lagere dosis van één 20 mg tablet per dag aangeraden. Tolura-tabletten zijn niet deelbaar en zijn daarom niet geschikt voor patiënten die een dosis van 20 mg telmisartan nodig hebben. Voor deze patiënten is een gelijkwaardig product met hetzelfde actieve ingrediënt beschikbaar. Tolura kan ook in combinatie met diuretica ('plaspillen') zoals hydrochloorthiazide worden gebruikt, waarvan is

aangetoond dat het een aanvullend bloeddrukverlagend effect heeft met Tolura.

Om cardiovasculaire gebeurtenissen te verminderen is de gebruikelijke dosis Tolura eenmaal daags één 80 mg tablet. Bij het begin van de preventieve behandeling met Tolura 80 mg moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Wanneer uw lever niet goed werkt, mag de dagelijkse dosis van 40 mg niet worden overschreden.

#### **Heeft u te veel van dit middel?**

Wanneer u per ongeluk te veel tabletten inneemt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts, apotheker of de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Maakt u zich geen zorgen als u een dosis vergeten bent in te nemen. Neem deze in zodra u het zich herinnert en ga verder zoals daarvoor. Wanneer u uw tablet één dag niet heeft ingenomen, neem dan de normale volgende dosis de volgende dag. **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en vereisen onmiddellijk medische zorg.**

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u één van de volgende verschijnselen ervaart:

Sepsis\* (vaak 'bloedvergiftiging' genoemd, is een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam), snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem); deze bijwerkingen komen zelden (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers) voor maar zijn bijzonder ernstig en patiënten moeten stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen. Als deze verschijnselen niet behandeld worden, kunnen ze dodelijk zijn.

### **Mogelijke bijwerkingen van Tolura**

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers):

Lage bloeddruk (hypotensie) bij patiënten die behandeld werden om cardiovasculaire gebeurtenissen te verminderen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers):

Ontsteking van de urinewegen, infectie van de bovenste luchtwegen (bv. zere keel, bijholteontsteking, verkoudheid), bloedarmoede (anemie), hoog kaliumgehalte, moeilijk in slaap vallen, verdrietig voelen (depressie), flauwvallen, duizeligheid, langzame hartslag (bradycardie), lage bloeddruk (hypotensie) bij gebruikers die worden behandeld voor hoge bloeddruk, duizeligheid bij opstaan (orthostatische hypotensie), kortademigheid, hoesten, buikpijn, diarree, buikkrimp, zwelling, braken, jeuk, verhoogde zweetproductie, uitslag veroorzaakt door geneesmiddelen, rugpijn, spierkramp, spierpijn, verminderde werking van de nieren inclusief acuut nierfalen, pijn op de borst, gevoel van zwakte en verhoogde waarden van creatinine in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers):

Sepsis\* (vaak 'bloedvergiftiging' genoemd, is een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam), toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie), vermindering van de bloedplaatjes (trombocytopenie), ernstige allergische reactie (anafylactische reactie), allergische



reactie (bv. huiduitslag, jeuk, ademhalingsproblemen, zwaar ademen, zwelling van het gezicht of lage bloeddruk), lage bloedglucosespiegel (bij diabetische patiënten), angst, slaperigheid, verminderd zicht, hartkloppingen (tachycardie), droge mond, lichte maagstoornis, smaakstoornis (dysgeusie), abnormale werking van de lever (patiënten van Japanse afkomst hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerking), snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem), eczeem (een huidaandoening), rode huid, netelroos (urticaria), ernstige uitslag veroorzaakt door geneesmiddelen, gewrichtspijn, pijn in armen en benen, pijnlijke pees,, griepachtige ziekte, een verminderd gehalte aan hemoglobine (een bloedeiwit), verhoogde waarden van urinezuur, een verhoogd gehalte aan leverenzymen of creatininefosfokinase in het bloed.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers):  
Progressieve littekenvorming in het longweefsel (interstitiële longziekte)\*\*.

\* Het kan zijn dat dit op toeval berust of dat het komt door een tot nu toe onbekend mechanisme.

\*\* Progressieve littekenvorming in het longweefsel is gemeld tijdens het gebruik van telmisartan. Het is echter niet bekend of telmisartan dit heeft veroorzaakt.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is telmisartan. Elke tablet bevat 40 mg telmisartan.
- De andere andere stof(fen) in dit middel zijn povidon, meglumine, natriumhydroxide, lactosemonohydraat, sorbitol (E420) en magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Tolura bevat lactose en sorbitol (E420)”.

### **Hoe ziet Tolura eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Tolura 40 mg tabletten zijn witte tot bijna witte, biconvexe, ovale tabletten.

Tolura is beschikbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 100 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polen

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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**

KPKA България EOOD  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Tolura 80 mg tabletten**

telmisartan

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Tolura en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Tolura en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Tolura behoort tot de klasse van geneesmiddelen die bekend staat als angiotensine II-receptorantagonisten. Angiotensine II is een verbinding die in uw lichaam wordt gemaakt en de bloedvaten vernauwt, waardoor de bloeddruk omhoog gaat. Tolura blokkeert dit effect van angiotensine II, zodat de bloedvaten verwijden en de bloeddruk wordt verlaagd.

**Tolura wordt gebruikt** voor de behandeling van essentiële hypertensie (hoge bloeddruk) bij volwassenen. 'Essentieel' betekent dat de hoge bloeddruk niet veroorzaakt wordt door een andere aandoening.

Hoge bloeddruk kan, als deze niet behandeld wordt, schade toebrengen aan bloedvaten in verschillende organen wat soms kan leiden tot hartaanval, hart- of nierfalen, beroerte of blindheid. Gewoonlijk zijn er geen symptomen van hoge bloeddruk voordat dergelijke schade optreedt. Dus het is belangrijk regelmatig te meten of de bloeddruk nog binnen normale waarden ligt.

**Tolura wordt ook gebruikt** om het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen (bv. hartaanval of beroerte) te verlagen bij volwassen risico-patiënten omdat zij een verminderde of geen bloedtoevoer naar het hart of benen hebben, een beroerte hebben gehad, of een verhoogd risico hebben op diabetes. Uw arts kan u vertellen of u een hoog risico heeft op zulke aandoeningen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent langer dan 3 maanden zwanger; het is ook beter om het gebruik van Tolura te vermijden in het begin van de zwangerschap (zie rubriek over zwangerschap).
- U heeft een ernstige leveraandoening, zoals stuwings van de gal of galwegobstructie (een probleem met de afvoer van gal uit de lever en galblaas) of een andere ernstige leveraandoening.
- U heeft diabetes of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een bloeddrukverlagend geneesmiddel dat aliskiren bevat.

Vertel uw arts of apotheker wanneer bovenstaande op u van toepassing is voor u Tolura inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Vertel uw arts wanneer u lijdt of heeft geleden aan één van de volgende aandoeningen of ziektes:

- Nierziekte of niertransplantatie
- Renale arterie stenose (vernauwing van de bloedvaten naar één of beide nieren)
- Leverziekte
- Hartproblemen
- Verhoogde aldosteronspiegels (het vasthouden van water en zout in het lichaam samen met een ver verstoorde balans van diverse mineralen in het bloed)
- bloeddruk (hypotensie), kan optreden als u uitgedroogd bent (overdadig verlies van lichaamsvocht) of een zouttekort heeft als gevolg van urine bevorderende therapie ('plaspillen'), een dieet met een laag zoutgehalte, diarree of braken
- Verhoogde kaliumspiegels in uw bloed
- Diabetes.

Vertel het uw arts voordat u Tolura inneemt:

- als u digoxine gebruikt.
- als u een van de volgende geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk inneemt:
  - een "ACE-remmer" (bijvoorbeeld enalapril, lisinopril, ramipril), in het bijzonder als u diabetes-gerelateerde nierproblemen heeft
  - aliskiren.

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Het gebruik van Tolura wordt niet aanbevolen tijdens het begin van de zwangerschap en Tolura dient niet te worden gebruikt als u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het ernstige nadelige effecten voor uw baby kan hebben bij gebruik vanaf die periode (zie de rubriek over zwangerschap).

Bij een operatie of narcose moet u uw arts vertellen dat u Tolura gebruikt.

Tolura kan minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten.

Uw arts zal mogelijk regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek "Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?".

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Tolura bij kinderen en jongeren tot 18 jaar wordt niet aangeraden.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Tolura nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het kan zijn dat uw arts de dosering van deze andere geneesmiddelen aan moet passen of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen. In sommige gevallen dient u te stoppen met het innemen van één van de geneesmiddelen. Dit geldt vooral voor de geneesmiddelen hieronder beschreven die tegelijkertijd met Tolura worden gebruikt:

- Lithiumbevattende geneesmiddelen voor de behandeling van sommige vormen van depressie.
- Geneesmiddelen die het kaliumgehalte in het bloed kunnen verhogen zoals kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsparende geneesmiddelen, diuretica (bepaalde 'plaspillen'), ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten, NSAID's (niet steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. aspirine of ibuprofen), heparine, immunosuppressiva (bv. cyclosporine of of tacrolimus) en het antibioticum trimetoprim.
- Het gebruik van diuretica ('plaspillen'), vooral in hoge dosis samen met Tolura, kan leiden tot een overdadig verlies aan lichaamsvocht en lage bloeddruk (hypotensie).
- Als u een ACE-remmer of aliskiren inneemt (zie ook de informatie in de rubrieken "Wanneer

- mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- Een middel voor de behandeling van hartfalen (digoxine).

Het effect van Tolura kan afnemen wanneer u NSAID's (niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, bv. aspirine of ibuprofen) of corticosteroiden gebruikt.

Tolura kan het bloeddrukverlagend effect vergroten van andere geneesmiddelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of van geneesmiddelen met een bloeddrukverlagend potentieel (bv. baclofen, amifostine). Bovendien kan een lage bloeddruk verergerd worden door alcohol, slaapmiddelen, drugs of antidepressiva. U kunt dit opmerken als duizeligheid bij het opstaan. Raadpleeg uw arts als de dosis van uw andere geneesmiddelen moet worden aangepast tijdens het gebruik van Tolura.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Vertel uw arts als u denkt dat u zwanger bent of als u zwanger wilt worden. Normaal gesproken zal uw arts u adviseren te stoppen met het gebruik van Tolura voor dat u zwanger bent of zodra u weet dat u zwanger bent en uw arts zal u adviseren een ander geneesmiddel te gebruiken in plaats van Tolura. Tolura wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het begin de zwangerschap en dient niet te worden gebruikt na de derde maand van de zwangerschap, omdat het dan ernstige.

#### Borstvoeding

Vertel uw arts als u borstvoeding geeft of op het punt staat te beginnen met het geven van borstvoeding. Tolura wordt niet aanbevolen voor moeders die borstvoeding geven en uw arts kan kiezen voor een andere behandeling als u borstvoeding wenst te geven, vooral als uw baby pas is geboren of te vroeg is geboren.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sommige mensen die Tolura innemen,voelen zich duizelig of vermoeid. Als u zich duizelig of vermoeid voelt, ga dan niet rijden of machines bedienen.

### **Tolura bevat lactose en sorbitol (E420)**

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat 299,7 mg sorbitol per tablet. Sorbitol is een bron van fructose. Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt of als bij u erfelijke fructose-intolerantie is vastgesteld (een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken), neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt of toegediend krijgt.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosis Tolura is één tablet per dag. Probeer de tablet elke dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. U kunt Tolura met of zonder voedsel innemen. De tablet dient ingenomen te worden met wat water of een andere non-alcoholische drank. Het is belangrijk om Tolura elke dag in te nemen totdat uw arts anders voorschrijft. Als u de indruk heeft dat de werking van Tolura te sterk of te zwak is, bespreek dit dan met uw arts of apotheker.

Voor de behandeling van hoge bloeddruk is de normale dosis Tolura voor de meeste patiënten éénmaal daags één 40 mg tablet om de bloeddruk 24 uur onder controle te houden. Uw arts heeft u een lagere dosis van één 20 mg tablet per dag aangeraden. Tolura-tabletten zijn niet deelbaar en zijn daarom niet geschikt voor patiënten die een dosis van 20 mg telmisartan nodig hebben. Voor deze patiënten is een gelijkwaardig product met hetzelfde actieve ingrediënt beschikbaar. Tolura kan ook in combinatie met diuretica ('plaspillen') zoals hydrochloorthiazide worden gebruikt, waarvan is

aangetoond dat het een aanvullend bloeddrukverlagend effect heeft met Tolura.

Om cardiovasculaire gebeurtenissen te verminderen is de gebruikelijke dosis Tolura eenmaal daags één 80 mg tablet. Bij het begin van de preventieve behandeling met Tolura 80 mg moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Wanneer uw lever niet goed werkt, mag de dagelijkse dosis van 40 mg niet worden overschreden.

#### **Heeft u te veel van dit middel?**

Wanneer u per ongeluk te veel tabletten inneemt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts, apotheker of de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Maakt u zich geen zorgen als u een dosis vergeten bent in te nemen. Neem deze in zodra u het zich herinnert en ga verder zoals daarvoor. Wanneer u uw tablet één dag niet heeft ingenomen, neem dan de normale volgende dosis de volgende dag. **Neem geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn en vereisen onmiddellijk medische zorg.**

U moet onmiddellijk contact opnemen met uw arts als u één van de volgende verschijnselen ervaart:

Sepsis\* (vaak 'bloedvergiftiging' genoemd, is een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam), snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem); deze bijwerkingen komen zelden (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers) voor maar zijn bijzonder ernstig en patiënten moeten stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel en onmiddellijk een arts raadplegen. Als deze verschijnselen niet behandeld worden, kunnen ze dodelijk zijn.

### **Mogelijke bijwerkingen van Tolura**

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers):

Lage bloeddruk (hypotensie) bij patiënten die behandeld werden om cardiovasculaire gebeurtenissen te verminderen.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers):

Ontsteking van de urinewegen, infectie van de bovenste luchtwegen (bv. zere keel, bijholteontsteking, verkoudheid), bloedarmoede (anemie), hoog kaliumgehalte, moeilijk in slaap vallen, verdrietig voelen (depressie), flauwvallen, duizeligheid, langzame hartslag (bradycardie), lage bloeddruk (hypotensie) bij gebruikers die worden behandeld voor hoge bloeddruk, duizeligheid bij opstaan (orthostatische hypotensie), kortademigheid, hoesten, buikpijn, diarree, buikkrimp, zwelling, braken, jeuk, verhoogde zweetproductie, uitslag veroorzaakt door geneesmiddelen, rugpijn, spierkramp, spierpijn, verminderde werking van de nieren inclusief acuut nierfalen, pijn op de borst, gevoel van zwakte en verhoogde waarden van creatinine in het bloed.

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers):

Sepsis\* (vaak 'bloedvergiftiging' genoemd, is een ernstige infectie met een ontstekingsreactie in het gehele lichaam), toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie), vermindering van de bloedplaatjes (trombocytopenie), ernstige allergische reactie (anafylactische reactie), allergische

reactie (bv. huiduitslag, jeuk, ademhalingsproblemen, zwaar ademen, zwelling van het gezicht of lage bloeddruk), lage bloedglucosespiegel (bij diabetische patiënten), angst, slaperigheid, verminderd zicht, hartkloppingen (tachycardie), droge mond, lichte maagstoornis, smaakstoornis (dysgeusie), abnormale werking van de lever (patiënten van Japanse afkomst hebben een grotere kans op het krijgen van deze bijwerking), snelle zwelling van huid en slijmvliezen (angio-oedeem), eczeem (een huidaandoening), rode huid, netelroos (urticaria), ernstige uitslag veroorzaakt door geneesmiddelen, gewrichtspijn, pijn in armen en benen, pijnlijke pees,, griepachtige ziekte, een verminderd gehalte aan hemoglobine (een bloedeiwit), verhoogde waarden van urinezuur, een verhoogd gehalte aan leverenzymen of creatininefosfokinase in het bloed.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers):  
Progressieve littekenvorming in het longweefsel (interstitiële longziekte)\*\*.

\* Het kan zijn dat dit op toeval berust of dat het komt door een tot nu toe onbekend mechanisme.

\*\* Progressieve littekenvorming in het longweefsel is gemeld tijdens het gebruik van telmisartan. Het is echter niet bekend of telmisartan dit heeft veroorzaakt.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is telmisartan. Elke tablet bevat 80 mg telmisartan.
- De andere andere stof(fen) in dit middel zijn povidon, meglumine, natriumhydroxide, lactosemonohydraat, sorbitol (E420) en magnesiumstearaat. Zie rubriek 2 “Tolura bevat lactose en sorbitol (E420)”.

### **Hoe ziet Tolura eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Tolura 80 mg tabletten zijn witte tot bijna witte, biconvexe, capsulevormige tabletten.

Tolura is beschikbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 en 100 tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**



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

**Fabrikant**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polen

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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**

KPKA България EOOD  
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

KRKA Romania S.R.L., Bucharest  
Tel: + 4 021 310 66 05

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).