

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolura 40 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg telmizartánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

149,8 mg szorbitot (E420) és 57 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, mindkét oldalán domború, ovális tableta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypertonia

Esszenciális hypertonia kezelése felnőtteknél.

Cardiovascularis prevenció

A cardiovascularis morbiditás csökkentése felnőtteknél a következő esetekben:

- manifest atherothrombotikus cardiovascularis betegség (az anamnézisben szereplő koszorúér betegség, stroke vagy perifériás artériás betegség) vagy
- 2-es típusú diabetes mellitus dokumentált célszerv károsodással.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Esszenciális hypertonia kezelése

A leginkább hatékonynak látszó adag naponta egyszer 40 mg. A betegek egy részében azonban már napi 20 mg adása is hatásos lehet. Ha a vérnyomás nem csökken a kívánt értékre, a telmizartán dózisát maximum naponta egyszer 80 mg-ra lehet növelni. A telmizartán kombinálható tiazid-típusú diuretikumokkal (pl. hidroklorotiazid), ami növeli a telmizartán vérnyomáscsökkentő hatását. A dózis emelésének mérlegelésekor szem előtt kell tartani, hogy a maximális vérnyomáscsökkentő hatás általában a terápia kezdete után 4-8 héttel alakul ki (lásd 5.1 pont).

Cardiovascularis prevenció

A javasolt dózis naponta egyszer 80 mg. Nem ismert, hogy a 80 mg-nál kisebb dózisok hatékonyak-e a cardiovascularis morbiditás csökkentésében.

Abban az esetben, ha a telmizartán kezelés beállítása a cardiovascularis morbiditás csökkentésére történik, javasolt a vérnyomás szoros monitorozása, valamint a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adagjának módosítása is szükségessé válhat.

Különleges betegcsoportok

Károsodott veseműködésű betegek

Súlyos veseműködési zavarral vagy hemodialízissel kapcsolatban csak korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre. Ezeknél a betegeknél egy kisebb 20 mg-os kezdő dózis ajánlott (lásd 4.4 pont). Enyhe és közepes mértékű veseműködési zavar nem indokol dóziszváltoztatást.

Károsodott májműködésű betegek

A Tolura súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Enyhe és közepes mértékű májműködési zavar esetén a gyógyszeradag nem haladhatja meg a napi egyszeri 40 mg-ot (lásd 4.4 pont).

Idős betegek

Az adagoláson nem szükséges módosítani idős betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Tolura hatásosságát és biztonságosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A telmizartán tabletta naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, folyadékkal kell bevenni.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A telmizartánt a tabletta higroszkópos tulajdonsága miatt a zárt buboréksomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból (lásd 6.6 pont).

A Tolura tabletták nem oszthatók egyenlő részekre, ezért nem alkalmasak olyan betegek számára, akiknél a hipertónia kezelésére 20 mg telmizartánra lenne szükség, továbbá súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy hemodializált betegek számára. Ezeknek a betegeknél a kezelésére azonos hatóanyagot tartalmazó, megfelelő készítmény érhető el.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Az epeutak obstruktív rendellenességei.
- Súlyos májműködési zavar.

A Tolura egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Angiotenzin II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni. Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet

tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Májműködési zavar

Miután a telmizartán elsősorban az epén keresztül eliminálódik, cholestasisban, epeútszűkületben vagy súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknek a Tolura nem adható (lásd 4.3 pont). Ezekben a betegekben a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható. A Tolura-t csak nagy elővigyázatossággal szabad adni enyhe, ill. közepes mértékű májműködési zavarokban.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor blokkolóval végzett kezelés leállítását után megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a telmizartán kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Renovascularis hypertonia

Olyan betegekben, akikben kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkülete áll fenn, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel történő kezelés fokozza a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség rizikóját.

Veseműködés zavara és vesetranszplantáció

Veseműködési zavar esetén a Tolura kezelés mellett a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos monitorozása indokolt. Nincs tapasztalat azon betegek Tolura kezelésével kapcsolatban, akiknél a közelmúltban vesetranszplantációt végeztek.

Intravascularis hypovolaemia

Symptomaticus hypotonia léphet fel, különösen a Tolura első adagja után azon betegekben, akikben kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisú diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, ill. hasmenés vagy hányás következtében. A Tolura adagolásának elkezdése előtt ezeket az állapotokat normalizálni kell. A Tolura adása előtt normalizálni kell a volumen- és/vagy nátriumhiányt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyelete mellett, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegekben, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos congestív szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis stenosisát), az e rendszerre ható gyógyszerekkel való kezelés, pl. telmizartán kezelés során, akut hypotoniát, hyperazotaemiát, oliguriát és ritkán akut veseelégtelenséget észleltek

(lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronismus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronizmusban rendszerint hatástalanok, ezért a telmizartán alkalmazása nem javasolt.

Aortastenosis, mitralis stenosis, hypertrophíás obstructiv cardiomyopathia

Más vasodilatatorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aortastenosis vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

Inzulin- vagy antidiabetikus kezelés alatt álló diabeteses betegek

Ezeknél a betegeknél telmizartán-kezelés során hypoglykaemia fordulhat elő. Ezért ezeknél a betegeknél a vércukorszint megfelelő ellenőrzése szükséges. Az inzulin vagy az antidiabetikum adagjának módosítása is szükségessé válhat, ha az indokolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerek használata hyperkalaemiát eredményezhet.

Időseknél, veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, cukorbetegyeknél, egyidejűleg más, a szérumban a káliumszintet esetleg emelő gyógyszert egyidejűleg szedő betegeknél és/vagy más egyidejű események esetén a hyperkalaemia halálos is lehet.

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerkészítmény egyidejű alkalmazásának mérlegelése előtt fel kell becsülni a haszon/kockázat arányt.

A hyperkalaemia főbb rizikófaktorai:

- Cukorbetegség, veseelégtelenség, életkor (>70 év).
- A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló és/vagy káliumpótló egy vagy több gyógyszerkészítmény egyidejű alkalmazása. A következő gyógyszerek, illetve gyógyszercsoportok okozhatnak hyperkalaemiát: káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízhajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II receptor antagonisták, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat) heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimus), valamint a trimetoprim.
- Egyidejű események, különösképpen dehidráció, akut kardiális dekompenzáció, metabolikus acidózis, vesefunkció-romlás, a vese állapotának hirtelen romlása (pl.: fertőző megbetegedések), sejtésztesés (pl.: akut alsó végtagi ischaemia, rhabdomyolysis, kiterjedt trauma).

A fokozott kockázatú betegeknél a káliumszint szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.5 pont).

Szorbit

Ez a gyógyszer 149,8 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha feltétlenül szükséges.

Laktóz

A Tolura laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a Tolura nem szedhető.

Etnikai különbségek

Az angiotenzin konvertáló enzim gátlókhöz hasonlóan úgy tűnik, a telmizartán és más angiotenzin II receptor antagonisták kevésbé csökkentik a vérnyomást a fekete populációban, mint a nem feketékben, ennek az lehet az oka, hogy a fekete hypertóniás betegekben gyakoribb az alacsony reninszint.

Egyéb

Miként más vérnyomáscsökkentő szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegekben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49%) és a mélyponti koncentrációjának (20%) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható más gyógyszerekhez hasonlóan a telmizartán is okozhat hyperkalaemiát (lásd 4.4 pont). Ennek kockázatát fokozza olyan gyógyszerrel történő kombinálás, ami szintén okozhat hyperkalaemiát (káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízhajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II receptor antagonisták, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat) heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimus), valamint a trimetoprim).

A hyperkalaemia kialakulása a társuló rizikótényezőktől függ. Fokozott a kockázat a fent említett terápiás gyógyszer-kombinációk esetén. A kockázat különösen magas káliumspóroló vízhajtóval vagy káliumot tartalmazó sópótló készítménnyel történő kombináció kapcsán. Ugyanakkor például az ACE-gátlókkal vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel való egyidejű alkalmazás kisebb kockázatot jelent, feltéve, hogy az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket szigorúan betartják.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Káliumspóroló vízhajtók vagy káliumpótló készítmények

Az angiotenzin II receptor antagonisták, így a telmizartán is mérséklék a vízhajtók okozta káliumvesztést. A káliumspóroló vízhajtók, mint például a spironolakton, eplerenon, triamteren vagy az amilorid, a káliumpótló vagy káliumot tartalmazó sópótló készítmények jelentősen megemelhetik a szérumban a káliumszintet. Ha egyidejű alkalmazásuk dokumentált hypokalaemia miatt indikált, csak óvatosan és a szérumban a káliumszint gyakori ellenőrzése mellett alkalmazhatók.

Lítium

A szérumban a lítiumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium angiotenzin konvertáló enzim-gátlókkal, és angiotenzin II receptor antagonistákkal – köztük a telmizartánnal – történő egyidejű alkalmazása kapcsán. Amennyiben ilyen kombináció alkalmazása szükséges, a szérumban a lítiumszint gondos ellenőrzése javasolt.

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők (úgy mint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilszalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik az angiotenzin II receptor antagonisták antihipertenzív hatását. Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl.: dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidrálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24} - és C_{max} -értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Vízajtók (tiazidok és kacsdiuretikumok)

A megelőző nagydózisú diuretikus kezelés, mint például furoszemid (kacsdiuretikum) és hidroklorotiazid (tiazid diuretikum) kezelés volumenvesztést, illetve hypotonia kialakulását eredményezheti a telmizartán-kezelés megkezdésekor.

Egyidejű alkalmazások, amelyeket figyelembe kell venni

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek

A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatását más vérnyomáscsökkentő készítmények egyidejű használata fokozhatja.

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádjá nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő szer, így köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofén, amifoszтин. Ezenkívül az orthostaticus hypotóniát az alkohol, barbiturátok, nyugtatók, illetve az antidepresszánsok súlyosbíthatják.

Kortikoszteroidok (szisztémás adagolás)

A vérnyomáscsökkentő hatás csökkenése.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4. pont). Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A Tolura terhes nőknél történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra

vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonistá kezelés a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz. (lásd 5.3 pont „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”).

Amennyiben az ATII-receptor antagonistá expozíció a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a Tolura szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a Tolura alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a Tolura által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy a vérnyomáscsökkentőkkel (mint például a Tolura) történő kezelés mellékhatásaként olykor szédülés vagy álmoság léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása:

A súlyos mellékhatások között szerepel a ritkán ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$) előforduló anaphylaxiás reakció és az angiooedema, valamint az akut veseelégtelenség.

A hypertonia miatt kezelt betegeknél a kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága legtöbbször hasonló volt a telmizartánnal (41,4%) és a placebóval (43,9%) kezelt csoportban. A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól. A cardiovascularis morbiditás csökkentése esetén a telmizartán biztonságossági profilja megegyezett a hypertóniás betegek esetében észlelttel.

A következőkben felsorolt mellékhatások a hypertonia miatt kezelt betegek kontrollos klinikai vizsgálataiból és a forgalomba hozatalt követő jelentésekből származnak. A felsorolás figyelembe veszi azokat a súlyos mellékhatásokat és a kezelés megszakításához vezető mellékhatásokat is, amelyek három hosszútávú klinikai vizsgálatból származnak, amelyekben összesen 21642 beteget kezeltek telmizartánnal akár 6 éven át a cardiovascularis morbiditás csökkentése érdekében.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nem gyakori: Húgyúti fertőzések, beleértve a cystitist is, felső légúti fertőzések, köztük pharyngitis és sinusitis

Ritka: Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket is beleértve¹

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Anaemia

Ritka: Eosinophilia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenység

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hyperkalaemia

Ritka: Hypoglykaemia (cukorbetegknél)

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: Álmatlanság, depresszió

Ritka: Szorongás

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Syncope

Ritka: Aluszékonyság

Szembetegségek és szemészeti és tünetek

Ritka: Látászavar

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori: Szédülés

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Bradycardia

Ritka: Tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: Hypotonia², orthostaticus hypotonia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Dyspnoe, köhögés

Nagyon ritka: Interstitialis tüdőbetegség⁴

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, puffadás, hányás

Ritka: Szájszárazság, hasi diszkomfort, dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka: Kóros májfunkciós értékek/májbetegség³

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori:	Pruritus, hyperhidrosis, bőrküítés
Ritka:	Angiooedema (halálos kimenetellel is), ekzema, erythema, urticaria, gyógyszerküítés, toxikus bőrküítés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori:	Hátfájás (pl. ischias), izomgörcs, izomfájdalom
Ritka:	Ízületi fájdalom, végtagfájdalom, ínfájdalom (íngyulladás-szerű tünetek)

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori:	A veseműködés károsodása, az akut veseelégtelenséget is beleértve
--------------	---

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom, gyengeség
Ritka:	Influenza-szerű megbetegedés

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori:	Emelkedett kreatininszint a vérben,
Ritka:	Csökkent hemoglobin, emelkedett húgysavszint, emelkedett májenzim értékek, emelkedett kreatin foszfokináz szint.

A további információkat lásd az „A kiválasztott mellékhatások leírása” alpontban.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Sepsis

A PROFESS vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

Hypotonia

Ezt a mellékhatást gyakran jelentették azoknál a kontrollált vérnyomású betegeknél, akiknek a telmizartánt a cardiovascularis morbiditás csökkentése céljából adták a standard kezelésen felül.

Kóros májfunkciós értékek / májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték / májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Intersticiális tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben intersticiális tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Intestinalis angiooedema

Egyes esetekben intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkoló alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A telmizartán túlادagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre.

Tünetek: A telmizartán túlادagolása után leginkább jellemző tünet a hypotonia és tachycardia, azonban bradycardia is előfordult.

Kezelés: A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelés szükséges. A kezelés függ a gyógyszer bevétele után eltelt időtől és a tünetek súlyosságától. Ajánlott a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásának bizonyulhat túlادagoláskor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatininszintjét gyakran célszerű ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták, önmagukban, ATC kód: C09CA07

Hatásmechanizmus

A telmizartán *per os* adható hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT₁) receptor antagonistája. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT₁-receptor altípusáról. Nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂ vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma renin aktivitását, és nem blokkolja az ioncsatornákat. Nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciálja. Egészséges önkéntesekben 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

Emberben, 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az esszenciális hipertonia kezelése

A telmizartán első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 heti kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad.

Ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítette, hogy a placebo-kontrollos vizsgálatokban a 40 és 80 mg-os telmizartán adagok után a maradék-csúcs hatás egységesen 80% felett maradt. Dózisfüggőnek tűnik, hogy mennyi idő alatt tér vissza a kiindulási szintre a szisztolés vérnyomás. Ebben a tekintetben a diasztolés vérnyomásra vonatkozó adatok nem egyértelműek.

A telmizartán hypertóniás betegekben a szisztolés és diasztolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. Nincs még magyarázat arra, hogyan járul hozzá a vérnyomáscsökkentő hatásához a gyógyszer diuretikus, nátriuretikus hatása. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihypertensívumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A telmizartán adagolásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel "rebound" vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE-gátlót adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlították össze.

Cardiovascularis prevenció

Az ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vizsgálatban a telmizartán, a ramipril és a telmizartán és ramipril kombinációjának 25620, olyan 55 évnél idősebb beteg cardiovascularis kimenetélére kifejtett hatását hasonlították össze, akiknek az anamnézisében koszorúér betegség, stroke, TIA perifériás érbetegség vagy szervkárosodással (pl. retinopathiával, balkamra hipertrófiával, makro- vagy mikroalbuminuriával) járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt; amely betegpopuláció a cardiovascularis események szempontjából rizikópopulációt jelent.

A betegek véletlen besorolás alapján kerültek a következő három csoport valamelyikébe: telmizartán 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), vagy 80 mg telmizartán és 10 mg ramipril kombinációja (n = 8502), és a betegeket átlagosan 4,5 éven át követték.

A telmizartán a ramiprilhez hasonló hatást mutatott a cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke, és pangásos szívelégtelenség miatti kórházi kezelés elsődleges összetett végpontjának csökkentésében. Az elsődleges végpont incidenciája hasonló volt a telmizartán (16,7%) és a ramipril (16,5%) csoportokban. A kockázati hányados a telmizartán esetén a ramiprilhez képest 1,01 volt (97,5% CI 0,93-1,10, p (non-inferioritás) = 0,0019 1,13-as határnál). A bármely okból bekövetkezett halálozás a telmizartánnal kezelt betegeknél 11,6%, a ramiprillal kezeltéknél 11,8% volt.

A telmizartán a ramiprilhez hasonlóan hatékony volt a következő, előre meghatározott másodlagos végpontok esetében: cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, és nem fatális stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08, p (non-inferioritás) = 0,0004)], ezek voltak a ramipril hatását a placebóval szemben vizsgáló HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) referencia vizsgálat elsődleges végpontjai.

A TRANSCEND vizsgálatban ACE-inhibitorral szemben intoleráns, egyébként az ONTARGET vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelő betegeket randomizáltak, akik a standard kezelésen felül 80 mg telmizartánt (n = 2954) vagy placebót (n = 2972) kaptak. Az utánkövetés átlagos időtartama 4 év és 8 hónap volt. Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke, vagy kórházi kezelést igénylő pangásos szívelégtelenség) incidenciájában (15,7% a telmizartán, és 17,0% a placebo csoportban, kockázati arány 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22). A telmizartán a placebohoz képest előnyösebbnek bizonyult a cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus és nem fatális stroke előre meghatározott másodlagos összetett végpontja szempontjából [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. A cardiovascularis mortalitásra kifejtett előnyös hatásra vonatkozó bizonyítékot nem találtak (kockázati arány 1,03, 95% CI 0,85-1,24).

A köhögés és az angioödéma ritkábban jelentkezett a telmizartánnal kezelt, mint a ramiprillal kezelt betegek esetében, míg hipotonia a telmizartán esetében jelentkezett gyakrabban.

A telmizartán és a ramipril kombinációja nem volt előnyösebb az önmagában alkalmazott ramiprilnél vagy telmizartánnál. A cardiovascularis mortalitás és a bármely okból bekövetkező mortalitás számszerűleg gyakoribb volt a kombináció esetén. Ezen kívül szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordult elő hyperkalaemia, veseelégtelenség, hipotonia és syncope a kombinációs ágon. Ezért a telmizartán és ramipril kombinációja nem javasolt ebben a populációban.

A PRoFESS („Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) vizsgálatban a

telmizartán esetén a placebohoz képest a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknel a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os konfidencia intervallum, 1,00 - 2,06)]; a fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) a telmizartán szedő betegeknel növekedett (0,33%) [RR 2,07 (95%-os konfidencia intervallum, 1,14 - 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

Két nagy, randomizált, kontrollós vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknel így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknel. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban.

Gyermekek és serdülők

A Tolura hatásosságát és biztonságosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

A telmizartán két dózisának vérnyomáscsökkentő hatását vizsgálták 76 hypertóniás, 6 - <18 éves, jelentősen túlsúlyos (≥ 20 kg -< 120 kg testtömegű, átlagosan 74,6 kg-os) betegnél, akiket 4 héten át 1 mg/ttkg (n = 29) vagy 2 mg/ttkg (n = 31) telmizartánnal kezeltek. A beválasztásnál a másodlagos hypertonia jelenlétét nem vizsgálták. Néhány, a vizsgálatban résztvevő betegnél az alkalmazott adagok magasabbak voltak a hypertonia kezelésére a felnőtt populációban javasoltnál, ami elérte a felnőtteknél vizsgált, napi 160 mg-os dózishoz hasonló szintet.

Az életkori hatásokat figyelembe vevő korrekció után a kiindulási értékhez viszonyított átlagos szisztolés vérnyomáscsökkenés (elsődleges cél) 14,5 (1,7) Hgmm volt a 2 mg/ttkg telmizartánt kapó, 9,7 (1,7) Hgmm az 1 mg telmizartánt kapó és 6,0 (2,4) Hgmm volt a placebo-csoportban.

A korrigált diasztolés vérnyomáscsökkenés értékei a kiindulási értékekhez képest 8,4 (1,5) Hgmm, 4,5 (1,6) Hgmm és 3,5 (2,1) Hgmm voltak. A változás dózisfüggőnek bizonyult. A vizsgálat 6 - $\leq$ 18 éves betegekre vonatkozó biztonságossági adatai alapvetően a felnőtteknél megfigyeltekhez hasonlóak voltak. A hosszú távú telmizartán-kezelés biztonságosságát gyermekeknel és serdülőknél nem értékelték.

Az ezen betegpopulációban észlelt eosinophil-szám emelkedést felnőtteknél nem figyelték meg.

Ennek klinikai jelentősége és relevanciája nem ismert.

Hypertóniás gyermekeknel a telmizartán hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó következtetéseket ezen klinikai adatok alapján nem lehet levonni.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A telmizartán rövid idő alatt, azonban változó mértékben szívódik fel. Abszolút biohasznosulása átlagosan 50%-os. A telmizartánt étkezés közben bevéve 40 mg-os dózis adásakor kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis adásakor kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület ($AUC_{0-\infty}$). Három órával a bevétel után azonban már nem különbözik az éhgyomorra, ill. étkezés közben adott telmizartán plazmaszintje.

Linearitás/nonlinearitás

Az AUC csekély mértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán hatékonyságát. Nincs egyenes arányosság a beadott dózis és plazmakoncentrációk között. A C_{max} és kisebb mértékben az AUC 40 mg feletti dózisok esetén aránytalanul nő.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az α_1 -savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat (V_{dss}) hozzávetőleg 500 liter.

Biotranszformáció

A telmizartán az anyavegyület glükoroniddal történő konjugációjával metabolizálódik. A konjugált metabolit nem rendelkezik farmakológiai aktivitással.

Elimináció

A telmizartán eliminációja biexponenciális görbével jellemezhető, terminális felezési ideje >20 óra. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}), és kisebb mértékben a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az alkalmazott dózis nagyságához képest aránytalanul nő. A javasolt dózisok alkalmazásakor nem észlelték a telmizartán klinikai szempontból számottevő akkumulációját. Nőkben magasabb plazmaszinteket mértek, mint férfiakban, ez azonban nem befolyásolta a hatékonyságot.

A szájon át (vagy intravénásan) adott telmizartán szinte teljes mértékben a széklettel, javarészt változatlan formában ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózisnak kevesebb, mint 1%-a választódik ki a vizeletben. A máj vérátáramlásához (kb. 1500 ml/perc) viszonyítva a teljes plazma-clearance (Cl_{tot}) értéke magas (kb. 1000 ml/perc).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A telmizartán két dózisának farmakokinetikai jellemzőit vizsgálták másodlagos célként 6 - < 18 év közötti hypertóniás betegeknél ($n = 57$), négyhetes, 1 mg/ttkg vagy 2 mg/ttkg adagban alkalmazott telmizartán szedést követően. A farmakokinetikai célok közé tartozott a telmizartán dinamikus egyensúlyi állapotú értékének meghatározása gyermekeknél és serdülőknél, valamint az életkorral összefüggő különbségek vizsgálata. Bár a vizsgálat túl kicsi volt ahhoz, hogy a 12 év alatti gyermekekre vonatkozóan messzemenő következtetést lehessen levonni, az eredmények általánosságban megegyeztek a felnőtteknél találtakkal, és megerősítették, hogy a telmizartán hatása nem lineáris, különösen a C_{max} vonatkozásában.

Nem

Különbséget figyeltek meg a plazmakoncentrációkban, a C_{max} körülbelül 3-szor, az AUC pedig 2-szer nagyobb nőknél, mint férfiaknál.

Idősek

A telmizartán farmakokinetikai jellemzői nem különböznek az időskorú, ill. a 65 évnél fiatalabb betegeknél.

Vesekárosodás

Enyhe, közepes mértékű és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a plazmakoncentrációk megduplázódását figyelték meg, mindazonáltal veseelégtelenségben szenvedő, hemodialízissel kezelt betegeknél alacsonyabb plazmaszinteket mértek. A telmizartán veseelégtelenségben is nagymértékben

kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissal nem távolítható el a keringésből. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik vesekárosodás esetén.

Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100 %-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klinikai alkalmazásra javasolt terápiás tartománynak megfelelő dózisokkal, normotenziós kísérleti állatokban végzett preklinikai vizsgálatok során a vörösvértest-jellemzők (vvt-szám, haemoglobinszint és haematocritérték) csökkenését, a vese hemodinamikai paramétereinek változásait (emelkedett karbamid-nitrogén és kreatininszint), valamint a szérum káliumszintjének emelkedését észlelték. Kutyaiban a vesetubulusok kítágulását és atrophiját figyelték meg. A gyomornyálkahártya károsodását (erosiók, fekélyképződés vagy gyulladás) kutyaiban és patkányban is megfigyelték. Ezeknek az ACE-gátlókkal illetve angiotenzin II receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból már ismert gyógyszerfüggő mellékhatásoknak a kialakulása sóoldat perorális adásával megelőzhető volt.

Mind a két állatfajban észlelték a plazma renin aktivitás fokozódását, továbbá a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját és/vagy hyperplasiáját. Ezek úgyszintén az ACE-gátlók és más angiotenzin II receptor antagonisták gyógyszer családjára jellemző hatásoknak tekinthetők, klinikai szempontból azonban valószínűleg nincs jelentőségük.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, azonban a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

Nem igazoltak mutagenitást és jelentős clastogén aktivitást az *in vitro* vizsgálatokban és nem volt kimutatható a karcinogenitás patkányban és egerben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Povidon (K30)
Meglumin
Nátrium-hidroxid
Laktóz-monohidrát
Szorbit (E420)
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

OPA/Al/PVC Al buboréksomagolás. Egy buboréksomagolás 7 vagy 10 tablettát tartalmaz.

Kiszerelés: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 vagy 100 tabletta dobozban.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 04/06/2010
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 19/03/2015

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolura 80 mg tableta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg telmizartánt tartalmaz tablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

299,7 mg szorbitot (E420) és 114 mg laktózt tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Tabletta.

Fehér vagy csaknem fehér színű, mindkét oldalán domború, kapszula formájú tableta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hypertonia

Esszenciális hypertonia kezelése felnőtteknél.

Cardiovascularis prevenció

A cardiovascularis morbiditás csökkentése felnőtteknél a következő esetekben:

- manifest atherothrombotikus cardiovascularis betegség (az anamnézisben szereplő koszorúér betegség, stroke vagy perifériás artériás betegség) vagy
- 2-es típusú diabetes mellitus dokumentált célszerv károsodással.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Esszenciális hypertonia kezelése

A leginkább hatékonynak látszó adag naponta egyszer 40 mg. A betegek egy részében azonban már napi 20 mg adása is hatásos lehet. Ha a vérnyomás nem csökken a kívánt értékre, a telmizartán dózisát maximum naponta egyszer 80 mg-ra lehet növelni. A telmizartán kombinálható tiazid-típusú diuretikumokkal (pl. hidroklorotiazid), ami növeli a telmizartán vérnyomáscsökkentő hatását. A dózis emelésének mérlegelésekor szem előtt kell tartani, hogy a maximális vérnyomáscsökkentő hatás általában a terápia kezdete után 4-8 héttel alakul ki (lásd 5.1 pont).

Cardiovascularis prevenció

A javasolt dózis naponta egyszer 80 mg. Nem ismert, hogy a 80 mg-nál kisebb dózisok hatékonyak-e a cardiovascularis morbiditás csökkentésében.

Abban az esetben, ha a telmizartán kezelés beállítása a cardiovascularis morbiditás csökkentésére történik, javasolt a vérnyomás szoros monitorozása, valamint a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek adagjának módosítása is szükségessé válhat.

Különleges betegcsoportok

Károsodott veseműködésű betegek

Súlyos veseműködési zavarral vagy hemodialízissel kapcsolatban csak korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre. Ezeknél a betegeknél egy kisebb 20 mg-os kezdő dózis ajánlott (lásd 4.4 pont). Enyhe és közepes mértékű veseműködési zavar nem indokol dóziszváltoztatást.

Károsodott májműködésű betegek

A Tolura súlyos májkárosodásban szenvedő betegek számára ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Enyhe és közepes mértékű májműködési zavar esetén a gyógyszeradag nem haladhatja meg a napi egyszeri 40 mg-ot (lásd 4.4 pont).

Idős betegek

Az adagoláson nem szükséges módosítani idős betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A Tolura hatásosságát és biztonságosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A telmizartán tabletta naponta egyszeri, szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény, amit étkezéssel együtt vagy attól függetlenül, folyadékkal kell bevenni.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A telmizartánt a tabletta higroszkópos tulajdonsága miatt a zárt buboréksomagolásban kell tárolni. A tablettát csak röviddel a bevétel előtt szabad kivenni a buboréksomagolásból (lásd 6.6 pont).

A Tolura tabletták nem oszthatók egyenlő részekre, ezért nem alkalmasak olyan betegek számára, akiknél a hipertónia kezelésére 20 mg telmizartánra lenne szükség, továbbá súlyos vesekárosodásban szenvedő, vagy hemodializált betegek számára. Ezeknek a betegeknél a kezelésére azonos hatóanyagot tartalmazó, megfelelő készítmény érhető el.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A terhesség második és harmadik trimesztere (lásd 4.4 és 4.6 pont).
- Az epeutak obstruktív rendellenességei.
- Súlyos májműködési zavar.

A Tolura egyidejű alkalmazása aliszkirén tartalmú készítményekkel ellenjavallt diabetes mellitusban szenvedő vagy károsodott veseműködésű betegeknél ($GFR < 60 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) (lásd 4.5 és 5.1 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Terhesség

Angiotenzin II (ATII)-receptor antagonistával történő kezelést terhesség alatt nem szabad elkezdni.

Hacsak az ATII-receptor antagonistával történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonistá szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni (lásd 4.3 és 4.6 pont).

Májműködési zavar

Miután a telmizartán elsősorban az epén keresztül eliminálódik, cholestasisban, epeútszűkületben vagy súlyos májműködési zavarban szenvedő betegeknél a Tolura nem adható (lásd 4.3 pont). Ezekben a betegeknél a telmizartán hepaticus clearance-ének csökkenése várható. A Tolura-t csak nagy elővigyázatossággal szabad adni enyhe, ill. közepes mértékű májműködési zavarokban.

Intestinalis angiooedema

Intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkolóval kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Ezeknél a betegeknél abdominalis fájdalom, hányinger, hányás és hasmenés jelentkezett. A tünetek az angiotenzin II-receptor blokkolóval végzett kezelés leállítását követően megszűntek. Amennyiben intestinalis angiooedemát diagnosztizálnak, a telmizartán kezelést le kell állítani, és a beteget megfelelően monitorozni kell mindaddig, amíg a tünetek teljes mértékben meg nem szűnnek.

Renovascularis hypertonia

Olyan betegeknél, akiknél kétoldali arteria renalis szűkület, vagy az egyetlen funkcionáló vese artériájának szűkülete áll fenn, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható szerekkel történő kezelés fokozza a súlyos hypotonia és a veseelégtelenség rizikóját.

Veseműködés zavara és vesetranszplantáció

Veseműködési zavar esetén a Tolura kezelés mellett a szérumban kálium- és kreatininszintjének időszakos monitorozása indokolt. Nincs tapasztalat azon betegeknél Tolura kezelésével kapcsolatban, akiknél a közelmúltban vesetranszplantációt végeztek.

Intravascularis hypovolaemia

Symptomaticus hypotonia léphet fel, különösen a Tolura első adagja után azon betegeknél, akiknél kifejezett volumen- és/vagy nátriumhiány alakult ki nagy dózisú diuretikus kezelés, diétás sómegvonás, ill. hasmenés vagy hányás következtében. A Tolura adagolásának elkezdése előtt ezeket az állapotokat normalizálni kell. A Tolura adása előtt normalizálni kell a volumen- és/vagy nátriumhiányt.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer kettős blokádja (RAAS)

Bizonyíték van rá, hogy az ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén egyidejű alkalmazása fokozza a hipotónia, hiperkalémia és csökkent veseműködés (beleértve az akut veseelégtelenséget) kockázatát. A RAAS ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinált alkalmazásával történő kettős blokádja ezért nem javasolt (lásd 4.5 és 5.1 pont). Ha a kettős-blokád kezelést abszolút szükségesnek ítélik, ez csak szakorvos felügyelete mellett, a vesefunkció, elektrolit szintek és a vérnyomás gyakori és szoros ellenőrzése mellett történhet. Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknél nem javasolt.

Egyéb, a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer stimulációjával járó állapotok

Olyan betegeknél, akiknek a vascularis tónusa és a vesefunkciója elsősorban a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivitásától függ (pl. súlyos congestív szívelégtelenség vagy vesebetegség, ideértve az arteria renalis stenosisát), az e rendszerre ható gyógyszerekkel való kezelés, pl. telmizartán

kezelés során, akut hypotóniát, hyperazotaemiát, oliguriát és ritkán akut veseelégtelenséget észleltek (lásd 4.8 pont).

Primer aldosteronizmus

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlása útján ható gyógyszerek primer aldosteronizmusban rendszerint hatástalanok, ezért a telmizartán alkalmazása nem javasolt.

Aortastenosis, mitralis stenosis, hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia

Más vasodilatatorokhoz hasonlóan fokozott óvatosság ajánlott aortastenosis vagy mitralis stenosis és hypertrophiás obstructiv cardiomyopathia esetén.

Inzulin- vagy antidiabetikus kezelés alatt álló diabeteses betegek

Ezeknél a betegeknél telmizartán-kezelés során hypoglykaemia fordulhat elő. Ezért ezeknél a betegeknél a vércukorszint megfelelő ellenőrzése szükséges. Az inzulin vagy az antidiabetikum adagjának módosítása is szükségessé válhat, ha az indokolt.

Hyperkalaemia

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható gyógyszerek használata hyperkalaemiát eredményezhet.

Időseknel, veseelégtelenségben szenvedő betegeknél, cukorbetegeknél, egyidejűleg más, a szérumban káliumszintet esetleg emelő gyógyszert egyidejűleg szedő betegeknél és/vagy más egyidejű események esetén a hyperkalaemia halálos is lehet.

Renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló gyógyszerkészítmény egyidejű alkalmazásának mérlegelése előtt fel kell becsülni a haszon/kockázat arányt.

A hyperkalaemia főbb rizikófaktorai:

- Cukorbetegség, veseelégtelenség, életkor (>70 év).
- A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert befolyásoló és/vagy káliumpótló egy vagy több gyógyszerkészítmény egyidejű alkalmazása. A következő gyógyszerek, illetve gyógyszerkészítmények okozhatnak hyperkalaemiát: káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízhajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II receptor antagonisták, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat) heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimus), valamint a trimetoprim.
- Egyidejű események, különösképpen dehidráció, akut kardiális dekompenzáció, metabolikus acidózis, vesefunkció-romlás, a vese állapotának hirtelen romlása (pl.: fertőző megbetegedések), sejtsejtésés (pl.: akut alsó végtagi ischaemia, rhabdomyolysis, kiterjedt trauma).

A fokozott kockázatú betegeknél a káliumszint szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.5 pont).

Szorbit

Ez a gyógyszer 299,7 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszerek szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

Örökletes fruktóztoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha feltétlenül szükséges.

Laktóz

A Tolura laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a Tolura nem szedhető.

Etnikai különbségek

Az angiotenzin konvertáló enzim gátlókhhoz hasonlóan úgy tűnik, a telmizartán és más angiotenzin II receptor antagonisták kevésbé csökkentik a vérnyomást a fekete populációban, mint a nem feketékben, ennek az lehet az oka, hogy a fekete hypertóniás betegekben gyakoribb az alacsony reninszint.

Egyéb

Miként más vérnyomáscsökkentő szerek esetében is, ischaemiás szívbetegségben vagy ischaemiás cardiovascularis betegekben a vérnyomás túlzott csökkentése myocardialis infarctus vagy stroke kialakulásához vezethet.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Digoxin

Ha a telmizartánt digoxinnal adták együtt, a digoxin csúcs plazmakoncentrációjának (49%) és a mélyponti koncentrációjának (20%) közepes mértékű emelkedését figyelték meg. A telmizartán kezelés elkezdésekor, módosításakor és leállításakor a digoxinszintet monitorozni kell, hogy az a terápiás tartományban maradjon.

A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszerre ható más gyógyszerekhez hasonlóan a telmizartán is okozhat hyperkalaemiát (lásd 4.4 pont). Ennek kockázatát fokozza olyan gyógyszerrel történő kombinálás, ami szintén okozhat hyperkalaemiát (káliumtartalmú sópótló készítmények, káliumspóroló vízhajtók, ACE-gátlók, angiotenzin II receptor antagonisták, nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (beleértve a szelektív COX-2 gátlókat) heparin, immunszuppresszív szerek (ciklosporin, ill. takrolimus), valamint a trimetoprim).

A hyperkalaemia kialakulása a társuló rizikótényezőktől függ. Fokozott a kockázat a fent említett terápiás gyógyszer-kombinációk esetén. A kockázat különösen magas káliumspóroló vízhajtóval vagy káliumot tartalmazó sópótló készítménnyel történő kombináció kapcsán. Ugyanakkor például az ACE-gátlókkal vagy nem-szteroid gyulladáscsökkentőkkel való egyidejű alkalmazás kisebb kockázatot jelent, feltéve, hogy az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket szigorúan betartják.

Egyidejű alkalmazás nem javasolt

Káliumspóroló vízhajtók vagy káliumpótló készítmények

Az angiotenzin II receptor antagonisták, így a telmizartán is mérséklék a vízhajtók okozta káliumvesztést. A káliumspóroló vízhajtók, mint például a spironolakton, eplerenon, triamteren vagy az amilorid, a káliumpótló vagy káliumot tartalmazó sópótló készítmények jelentősen megemelik a szérum káliumszintet. Ha egyidejű alkalmazásuk dokumentált hypokalaemia miatt indikált, csak óvatosan és a szérum káliumszint gyakori ellenőrzése mellett alkalmazhatók.

Lítium

A szérum lítiumszint reverzibilis emelkedéséről és toxicitásról számoltak be a lítium angiotenzin konvertáló enzim-gátlókkal, és angiotenzin II receptor antagonistákkal – köztük a telmizartánnal – történő egyidejű alkalmazása kapcsán. Amennyiben ilyen kombináció alkalmazása szükséges, a szérum lítiumszint gondos ellenőrzése javasolt.

Óvatosságot igénylő egyidejű alkalmazás

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők

A nem-szteroid gyulladáscsökkentők (úgy mint a gyulladáscsökkentő dózisban alkalmazott acetilsalicilsav, COX-2 gátlók és nem szelektív nem-szteroid gyulladáscsökkentők) csökkenthetik az angiotenzin II receptor antagonisták antihipertenzív hatását. Néhány károsodott vesefunkciójú betegnél (pl.: dehidrált betegek, idős betegek beszűkült vesefunkcióval) az angiotenzin II receptor antagonisták és ciklooxygenáz-gátlók egyidejű alkalmazása a vesefunkció további rosszabbodását, esetleg heveny veseelégtelenséget eredményezhet, mely általában reverzibilis. Emiatt a kombináció csak óvatosan alkalmazható, különösen időseknél. A betegeket megfelelően hidratálni kell, illetve megfontolandó a vesefunkciónak az egyidejű kezelés megkezdését követően, illetve azután bizonyos időközönként történő ellenőrzése.

Egy vizsgálatban a telmizartán és a ramipril együttadása a ramipril és a ramiprilát AUC_{0-24h} és C_{max} értékének 2,5-szeres növekedéséhez vezetett. Ennek a megfigyelésnek a klinikai jelentősége nem ismert.

Vízhatók (tiazidok és kacsdiuretikumok)

A megelőző nagy dózisú diuretikus kezelés, mint például furoszemid (kacsdiuretikum) és hidroklorotiazid (tiazid diuretikum) kezelés volumenvesztést, illetve hypotonia kialakulását eredményezheti a telmizartán-kezelés megkezdésekor.

Egyidejű alkalmazások, amelyeket figyelembe kell venni

Egyéb vérnyomáscsökkentő szerek

A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatását más vérnyomáscsökkentő készítmények egyidejű használata fokozhatja.

A klinikai vizsgálati adatok azt mutatták, hogy a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek (RAAS) ACE-gátlók, angiotenzin II receptor blokkolók vagy aliszkirén kombinációjával történő kettős blokádja nagyobb gyakorisággal okoz mellékhatásokat, például hipotóniát, hiperkalémiát vagy beszűkült veseműködést (többek között akut veseelégtelenséget), mint csak egyféle RAAS-ra ható szer alkalmazása (lásd 4.3, 4.4 és 5.1 pont).

Farmakológiai tulajdonságaik alapján várható, hogy a következő gyógyszerek fokozhatják valamennyi típusú vérnyomáscsökkentő szer, így köztük a telmizartán antihipertenzív hatását: baklofén, amifosztin. Ezenkívül az orthostaticus hypotóniát az alkohol, barbiturátok, nyugtatók, illetve az antidepresszánsok súlyosbíthatják.

Kortikoszteroidok (szisztémás adagolás)

A vérnyomáscsökkentő hatás csökkenése.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása nem javasolt a terhesség első trimeszterében (lásd 4.4. pont). Az angiotenzin II-receptor antagonisták alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik trimeszterében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A Tolura terhes nőknél történő alkalmazására nincs megfelelő adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont).

A terhesség első harmada alatti ACE-gátló-expozíciót követő teratogenitási kockázatra vonatkozó epidemiológiai bizonyíték nem volt meggyőző, a kockázat kis mértékű növekedése azonban nem

zárható ki. Mivel az angiotenzin II (ATII)-receptor antagonisták alkalmazásával járó kockázatra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre kontrollált epidemiológiai adatok, hasonló kockázattal lehet számolni ezen gyógyszercsoport esetén is. Hacsak az angiotenzin-receptor blokkolóval történő kezelés folytatása nem elengedhetetlen, a terhességet tervező betegeket olyan más antihipertenzív kezelésre kell átállítani, melynek a terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó biztonságossági profilja megalapozott. Terhesség megállapítását követően az ATII-receptor antagonisták szedését azonnal abba kell hagyni és amennyiben lehetséges, az alternatív kezelést el kell kezdeni.

Az angiotenzin II-receptor antagonisták kezelése a terhesség második és harmadik harmadában ismerten magzati toxicitást (csökkent vesefunkció, oligohydramnion, a koponya-csontosodás retardációja) és újszülöttkori toxicitást (veseelégtelenség, hypotonia, hyperkalaemia) okoz. (lásd 5.3 pont „A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei”).

Amennyiben az ATII-receptor antagonisták expozíciója a terhesség második trimeszterétől kezdve történt, a vesefunkció és a koponya ultrahangvizsgálata javasolt.

Azokat a csecsemőket, akiknek édesanyja angiotenzin II-receptor antagonistát szedett, hypotonia kialakulása szempontjából szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Szoptatás

Mivel nem áll rendelkezésre információ a Tolura szoptatás alatt történő alkalmazására vonatkozóan, a Tolura alkalmazása nem javasolt, és alternatív, a szoptatásra vonatkozóan jobban alátámasztott biztonságossági profillal rendelkező kezelés választandó, különösen újszülött vagy koraszülött szoptatása esetén.

Termékenység

A preklinikai vizsgálatok során nem figyeltek meg a Tolura által a női és a férfi termékenységre kifejtett hatást.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépjárművezetéskor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy a vérnyomáscsökkentőkkel (mint például a Tolura) történő kezelés mellékhatásaként olykor szédülés vagy álmoság léphet fel.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása:

A súlyos mellékhatások között szerepel a ritkán ($\geq 1/10\,000$ - $< 1/1000$) előforduló anaphylaxiás reakció és az angiooedema, valamint az akut veseelégtelenség.

A hypertonia miatt kezelt betegeknél a kontrollos vizsgálatokban a mellékhatások összesített előfordulási gyakorisága legtöbbször hasonló volt a telmizartánnal (41,4%) és a placebóval (43,9%) kezelt csoportban. A mellékhatások gyakorisága nem függött az alkalmazott gyógyszeradag nagyságától vagy a betegek nemétől, életkorától és rasszbeli sajátosságaitól. A cardiovascularis morbiditás csökkentése esetén a telmizartán biztonságossági profilja megegyezett a hypertóniás betegek esetében észlelttel.

A következőkben felsorolt mellékhatások a hypertonia miatt kezelt betegek kontrollos klinikai vizsgálataiból és a forgalomba hozatal követő jelentésekből származnak. A felsorolás figyelembe veszi azokat a súlyos mellékhatásokat és a kezelés megszakításához vezető mellékhatásokat is, amelyek három hosszútávú klinikai vizsgálatból származnak, amelyekben összesen 21642 beteget kezeltek telmizartánnal akár 6 éven át a cardiovascularis morbiditás csökkentése érdekében.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatásokat gyakoriság szerint, a következő egyezményes módon osztályoztuk: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000$ – $< 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nem gyakori: Húgyúti fertőzések, beleértve a cystitist is, felső légúti fertőzések, köztük pharyngitis és sinusitis

Ritka: Sepsis, a halálos kimenetelű eseteket is beleértve¹

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Anaemia

Ritka: Eosinophilia, thrombocytopenia

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: Anaphylaxiás reakciók, túlérzékenység

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hyperkalaemia

Ritka: Hypoglykaemia (cukorbetegknél)

Pszichiátriai kórképek

Nem gyakori: Álmatlanság, depresszió

Ritka: Szorongás

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Syncope

Ritka: Aluszékonyság

Szembetegségek és szemészeti és tünetek

Ritka: Látászavar

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünete

Nem gyakori: Szédülés

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori: Bradycardia

Ritka: Tachycardia

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: Hypotonia², orthostaticus hypotonia

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: Dyspnoe, köhögés

Nagyon ritka: Interstitialis tüdőbetegség⁴

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori: Hasi fájdalom, hasmenés, emésztési zavar, puffadás, hányás

Ritka: Szájszárazság, hasi diszkomfort, dysgeusia

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Ritka: Kóros májfunkciós értékek/májbetegség³

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nem gyakori:	Pruritus, hyperhidrosis, bőrküítés
Ritka:	Angiooedema (halálos kimenetellel is), ekzema, erythema, urticaria, gyógyszerküítés, toxikus bőrküítés

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Nem gyakori:	Hátfájás (pl. ischias), izomgörcs, izomfájdalom
Ritka:	Ízületi fájdalom, végtagfájdalom, ínfájdalom (íngyulladás-szerű tünetek)

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori:	A veseműködés károsodása, az akut veseelégtelenséget is beleértve
--------------	---

Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom, gyengeség
Ritka:	Influenza-szerű megbetegedés

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori:	Emelkedett kreatininszint a vérben,
Ritka:	Csökkent hemoglobin, emelkedett húgysavszint, emelkedett májenzim értékek, emelkedett kreatin foszfokináz szint.

A további információkat lásd az „A kiválasztott mellékhatások leírása” alpontban.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Sepsis

A PROFESS vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg. A jelenség véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet (lásd 5.1 pont).

Hypotonia

Ezt a mellékhatást gyakran jelentették azoknál a kontrollált vérnyomású betegeknél, akiknek a telmizartánt a cardiovascularis morbiditás csökkentése céljából adták a standard kezeléssel felül.

Kóros májfunkciós értékek / májbetegség

A posztmarketing esetekben tapasztalt kóros májfunkciós érték / májbetegség legtöbbször japán betegeknél fordult elő. Valószínűsíthető, hogy ezek a mellékhatások a japán betegeknél gyakrabban jelentkeznek.

Intersticiális tüdőbetegség

A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben intersticiális tüdőbetegség eseteit jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Intestinalis angiooedema

Egyes esetekben intestinalis angiooedemáról számoltak be angiotenzin II-receptor-blokkoló alkalmazását követően (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A telmizartán túladagolásáról korlátozott mennyiségű humán adat áll rendelkezésre.

Tünetek: A telmizartán túladagolása után leginkább jellemző tünet a hypotonia és tachycardia, azonban bradycardia is előfordult.

Kezelés: A telmizartán hemodialízissel nem távolítható el. A beteg állapotát gondosan monitorozni kell, tüneti és szupportív kezelés szükséges. A kezelés függ a gyógyszer bevétele után eltelt időtől és a tünetek súlyosságától. Ajánlott a hánytatás és/vagy a gyomormosás. Kedvező hatásának bizonyulhat túladagoláskor az aktív szén is. A szérum elektrolitok és a kreatininszintjét gyakran célszerű ellenőrizni. Hypotonia kialakulása esetén hanyatt kell fektetni a beteget, és gyors intravénás elektrolit- és folyadékpótlást kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Angiotenzin II antagonisták, önmagukban, ATC kód: C09CA07

Hatásmechanizmus

A telmizartán *per os* adható hatékony és szelektív angiotenzin II, 1-es típusú (AT₁) receptor antagonistája. A receptorhoz nagy affinitással kötődő telmizartán leszorítja az angiotenzin II-t az annak ismert farmakológiai hatásait közvetítő AT₁-receptor altípusáról. Nem fejt ki semmilyen parciális agonista hatást az AT₁-receptoron. Szelektíven kötődik az AT₁-receptorokhoz, és a kötődés hosszú tartamú. Nem mutat affinitást más receptorokhoz (pl. AT₂ vagy egyéb kevésbé karakterisztikus AT receptorok). E receptorok funkcionális szerepe nem ismert, miként az sem, hogy az angiotenzin II, melynek szintjét a telmizartán emeli, előidézheti-e hyperstimulációjukat. Csökkenti a plazma aldoszteronszintjét; nem gátolja a plazma renin aktivitását, és nem blokkolja az ioncsatornákat. Nem gátolja a bradykinin lebontását is végző angiotenzin-konvertáló enzimet (kinináz II). Ezért nem várható, hogy a bradykinin-közvetítette mellékhatásokat potenciózza.

Egészséges önkéntesekben 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

Emberben, 80 mg telmizartán adásával szinte teljes mértékben kiküszöbölhető az angiotenzin II által kiváltott vérnyomás-emelkedés; ez a gátló hatás 24 órán keresztül érvényesül és még 48 óra múlva is kimutatható.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az esszenciális hypertonia kezelése

A telmizartán első adagjának hatása fokozatosan, 3 óra alatt fejlődik ki. A vérnyomáscsökkentő hatás rendszerint 4-8 heti kezelés után tetőzik, és hosszú távú kezelés esetén is fennmarad.

Ambuláns vérnyomás-monitorozás eredményei alapján a vérnyomáscsökkentő hatás erőssége 24 órán keresztül állandó, beleértve a következő dózis bevétele előtti utolsó 4 órát is. Ezt megerősítette, hogy a placebo-kontrollos vizsgálatokban a 40 és 80 mg-os telmizartán adagok után a maradék-csúcs hatás egységesen 80% felett maradt. Dózisfüggőnek tűnik, hogy mennyi idő alatt tér vissza a kiindulási szintre a szisztolés vérnyomás. Ebben a tekintetben a diasztolés vérnyomásra vonatkozó adatok nem egyértelműek.

A telmizartán hypertóniás betegekben a szisztolés és diasztolés vérnyomást egyaránt csökkenti, a szívfrekvenciát azonban nem módosítja. Nincs még magyarázat arra, hogyan járul hozzá a vérnyomáscsökkentő hatáshoz a gyógyszer diuretikus, nátriuretikus hatása. A telmizartán vérnyomáscsökkentő hatásának erőssége nem marad el más vegyületcsoportokba tartozó antihypertensivumokétól (ezt igazolják a telmizartán és az amlodipin, az atenolol, az enalapril, a

hidroklorotiazid és a lizinopril hatékonyságát összehasonlító klinikai vizsgálatok eredményei).

A telmizartán adagolásának hirtelen beszüntetése után a vérnyomás fokozatosan, néhány nap alatt tér vissza a kezelés előtti értékre, nem lép fel "rebound" vérnyomás-emelkedés.

A száraz köhögés szignifikánsan ritkábban jelentkezett telmizartánnal kezelt betegekben, mint azokban, akiknek ACE-gátlót adtak, azon klinikai vizsgálatokban, melyekben a két vérnyomáscsökkentő kezelést hasonlították össze.

Cardiovascularis prevenció

Az ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) vizsgálatban a telmizartán, a ramipril és a telmizartán és ramipril kombinációjának 25620, olyan 55 évnél idősebb beteg cardiovascularis kimenetélére kifejtett hatását hasonlították össze, akiknek az anamnézisében koszorúér betegség, stroke, TIA perifériás érbetegség vagy szervkárosodással (pl. retinopathiával, balkamra hipertrofiával, makro- vagy mikroalbuminuriával) járó 2-es típusú diabetes mellitus szerepelt; amely betegpopuláció a cardiovascularis események szempontjából rizikópopulációt jelent.

A betegek véletlen besorolás alapján kerültek a következő három csoport valamelyikébe: telmizartán 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), vagy 80 mg telmizartán és 10 mg ramipril kombinációja (n = 8502), és a betegeket átlagosan 4,5 éven át követték.

A telmizartán a ramiprilhez hasonló hatást mutatott a cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke, és pangásos szívelégtelenség miatti kórházi kezelés elsődleges összetett végpontjának csökkentésében. Az elsődleges végpont incidenciája hasonló volt a telmizartán (16,7%) és a ramipril (16,5%) csoportokban. A kockázati hányados a telmizartán esetén a ramiprilhez képest 1,01 volt (97,5% CI 0,93-1,10, p (non-inferioritás) = 0,0019 1,13-as határnál). A bármely okból bekövetkezett halálozás a telmizartánnal kezelt betegeknél 11,6%, a ramiprillal kezeltéknél 11,8% volt.

A telmizartán a ramiprilhez hasonlóan hatékony volt a következő, előre meghatározott másodlagos végpontok esetében: cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, és nem fatális stroke [0,99 (97,5 % CI 0,90-1,08, p (non-inferioritás) = 0,0004)], ezek voltak a ramipril hatását a placebóval szemben vizsgáló HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) referencia vizsgálat elsődleges végpontjai.

A TRANSCEND vizsgálatban ACE-inhibitorral szemben intoleráns, egyébként az ONTARGET vizsgálat beválasztási kritériumainak megfelelő betegeket randomizáltak, akik a standard kezelésem felül 80 mg telmizartánt (n = 2954) vagy placebót (n = 2972) kaptak. Az utánkövetés átlagos időtartama 4 év és 8 hónap volt. Nem találtak statisztikailag szignifikáns különbséget az elsődleges összetett végpont (cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, nem fatális stroke, vagy kórházi kezelést igénylő pangásos szívelégtelenség) incidenciájában (15,7% a telmizartán, és 17,0% a placebo csoportban, kockázati arány 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p = 0,22). A telmizartán a placebóhoz képest előnyösebbnek bizonyult a cardiovascularis halálozás, nem fatális miokardiális infarktus és nem fatális stroke előre meghatározott másodlagos összetett végpontja szempontjából [0,87 (95% CI 0,76-1,00, p = 0,048)]. A cardiovascularis mortalitásra kifejtett előnyös hatásra vonatkozó bizonyítékot nem találtak (kockázati arány 1,03, 95% CI 0,85-1,24).

A köhögés és az angioödéma ritkábban jelentkezett a telmizartánnal kezelt, mint a ramiprillel kezelt betegek esetében, míg hipotonia a telmizartán esetében jelentkezett gyakrabban.

A telmizartán és a ramipril kombinációja nem volt előnyösebb az önmagában alkalmazott ramiprinnél vagy telmizartánnál. A cardiovascularis mortalitás és a bármely okból bekövetkező mortalitás számszerűleg gyakoribb volt a kombináció esetén. Ezen kívül szignifikánsan nagyobb gyakorisággal fordult elő hyperkalaemia, veseelégtelenség, hipotonia és syncope a kombinációs ágon. Ezért a telmizartán és ramipril kombinációja nem javasolt ebben a populációban.

A PROfESS („Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) vizsgálatban a telmizartán esetén a placebohoz képest a közelmúltban stroke-on átesett, 50 éves vagy annál idősebb betegeknek a sepsis incidenciájának növekedését figyelték meg (0,70% vs. 0,49%) [RR 1,43 (95%-os konfidencia intervallum, 1,00 - 2,06)]; a fatális kimenetellel járó sepsis eseteinek incidenciája a placebót szedőkhöz képest (0,16%) a telmizartán szedő betegeknek növekedett (0,33%) [RR 2,07 (95%-os konfidencia intervallum, 1,14 - 3,76)]. A telmizartán alkalmazása során a sepsis incidenciájának megfigyelt növekedése véletlen felfedezés vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye lehet.

Két nagy, randomizált, kontrollos vizsgálatban (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) és VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) vizsgálták az ACE-gátló és angiotenzin II receptor blokkoló kombinált alkalmazását.

Az ONTARGET vizsgálatot olyan betegeken végezték, akiknek a kórtörténetében kardiovaszkuláris vagy cerebrovaszkuláris betegség, vagy szervkárosodással járó II típusú diabetes mellitus szerepelt. A VA NEPHRON-D vizsgálatot II típusú diabetesben és diabeteses nephropathiában szenvedő betegeken végezték.

Ezek a vizsgálatok nem mutattak ki szignifikánsan előnyös hatásokat a renális és/vagy kardiovaszkuláris kimenetel és a mortalitás vonatkozásában, miközben a monoterápia esetén megfigyelhető képest nőtt a hiperkalémia, akut veseelégtelenség és/vagy hipotónia kockázata. A hasonló farmakodinámiai tulajdonságok alapján ezek az eredmények más ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók esetében is relevánsak.

Az ACE-gátlók és angiotenzin II receptor blokkolók egyidejű alkalmazása diabeteses nephropathiában szenvedő betegeknek így tehát nem javasolt.

Az ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) vizsgálat célja az volt, hogy megállapítsák, előnyös-e a standard ACE-gátló vagy angiotenzin II receptor blokkoló kezelés kiegészítése aliszkirénnel II típusú diabetesben és krónikus vesebetegségben, illetve kardiovaszkuláris betegségben vagy mindkettőben szenvedő betegeknek. A vizsgálatot idő előtt leállították, mert nőtt a mellékhatások kockázata. A kardiovaszkuláris eredetű halál és a stroke szám szerint gyakoribb volt az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban, és a jelentős mellékhatások illetve súlyos mellékhatások (hiperkalémia, hipotónia és veseműködési zavar) is gyakoribbak voltak az aliszkirén csoportban, mint a placebo csoportban.

Gyermekek és serdülők

A Tolura hatásosságát és biztonságosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták.

A telmizartán két dózisának vérnyomáscsökkentő hatását vizsgálták 76 hypertóniás, 6 - <18 éves, jelentősen túlsúlyos (≥ 20 kg -< 120 kg testtömegű, átlagosan 74,6 kg-os) betegnél, akiket 4 héten át 1 mg/ttkg (n = 29) vagy 2 mg/ttkg (n = 31) telmizartánnal kezeltek. A beválasztásnál a másodlagos hypertonia jelenlétét nem vizsgálták. Néhány, a vizsgálatban résztvevő betegnél az alkalmazott adagok magasabbak voltak a hypertonia kezelésére a felnőtt populációban javasoltnál, ami elérte a felnőtteknél vizsgált, napi 160 mg-os dózishoz hasonló szintet.

Az életkori hatásokat figyelembe vevő korrekció után a kiindulási értékhez viszonyított átlagos szisztolés vérnyomáscsökkenés (elsődleges cél) 14,5 (1,7) Hgmm volt a 2 mg/ttkg telmizartánt kapó, 9,7 (1,7) Hgmm az 1 mg telmizartánt kapó és 6,0 (2,4) Hgmm volt a placebo-csoportban.

A korrigált diasztolés vérnyomáscsökkenés értékei a kiindulási értékekhez képest 8,4 (1,5) Hgmm, 4,5 (1,6) Hgmm és 3,5 (2,1) Hgmm voltak. A változás dózisfüggőnek bizonyult. A vizsgálat 6 - $\leq$ 18 éves betegek vonatkozó biztonságossági adatai alapvetően a felnőtteknél megfigyeltekhez hasonlóak voltak. A hosszú távú telmizartán-kezelés biztonságosságát gyermekeknek és serdülőknek nem értékelték.

Az ezen betegpopulációban észlelt eosinophil-szám emelkedést felnőtteknél nem figyelték meg. Ennek klinikai jelentősége és relevanciája nem ismert.

Hypertóniás gyermekeknek a telmizartán hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó következtetéseket ezen klinikai adatok alapján nem lehet levonni.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A telmizartán rövid idő alatt, azonban változó mértékben szívódik fel. Abszolút biohasznosulása átlagosan 50%-os. A telmizartánt étkezés közben bevéve 40 mg-os dózis adásakor kb. 6%-kal, 160 mg-os dózis adásakor kb. 19%-kal csökken a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület ($AUC_{0-\infty}$). Három órával a bevétel után azonban már nem különbözik az éhgyomorral, ill. étkezés közben adott telmizartán plazmaszintje.

Linearitás/nonlinearitás

Az AUC csekély mértékű csökkenése feltehetően nem csökkenti a telmizartán hatékonyságát. Nincs egyenes arányosság a beadott dózis és plazmakoncentrációk között. A C_{max} és kisebb mértékben az AUC 40 mg feletti dózisok esetén aránytalanul nő.

Eloszlás

A telmizartán nagymértékben (>99,5%) kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz és az α_1 -savanyú glikoproteinhez. Az állandó plazmaszint kialakulása után mérhető látszólagos eloszlási térfogat (V_{dss}) hozzávetőleg 500 liter.

Biotranszformáció

A telmizartán az anyavegyület glükoroniddal történő konjugációjával metabolizálódik. A konjugált metabolit nem rendelkezik farmakológiai aktivitással.

Elimináció

A telmizartán eliminációja biexponenciális görbével jellemezhető, terminális felezési ideje >20 óra. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}), és kisebb mértékben a plazmakoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az alkalmazott dózis nagyságához képest aránytalanul nő. A javasolt dózisok alkalmazásakor nem észlelték a telmizartán klinikai szempontból számottevő akkumulációját. Nőkben magasabb plazmaszinteket mértek, mint férfiakban, ez azonban nem befolyásolta a hatékonyságot.

A szájon át (vagy intravénásan) adott telmizartán szinte teljes mértékben a széklettel, javarészt változatlan formában ürül ki a szervezetből. Az alkalmazott dózissal kevesebb, mint 1%-a választódik ki a vizeletben. A máj vérátáramlásához (kb. 1500 ml/perc) viszonyítva a teljes plazma-clearance (Cl_{tot}) értéke magas (kb. 1000 ml/perc).

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A telmizartán két dózisának farmakokinetikai jellemzőit vizsgálták másodlagos célként 6 - < 18 év közötti hipertóniás betegeknél (n = 57), négyhetes, 1 mg/ttkg vagy 2 mg/ttkg adagban alkalmazott telmizartán szedést követően. A farmakokinetikai célok közé tartozott a telmizartán dinamikus egyensúlyi állapotú értékének meghatározása gyermekeknél és serdülőknél, valamint az életkorral összefüggő különbségek vizsgálata. Bár a vizsgálat túl kicsi volt ahhoz, hogy a 12 év alatti gyermekekre vonatkozóan messzemenő következtetést lehessen levonni, az eredmények általánosságban megegyeztek a felnőtteknél találtakkal, és megerősítették, hogy a telmizartán hatása nem lineáris, különösen a C_{max} vonatkozásában.

Nem

Különbséget figyeltek meg a plazmakoncentrációkban, a C_{max} körülbelül 3-szor, az AUC pedig 2-szer nagyobb nőknél, mint férfiaknál.

Idősek

A telmizartán farmakokinetikai jellemzői nem különböznek az időskorú, ill. a 65 évnél fiatalabb betegeknél.

Vesekárosodás

Enyhe, közepes mértékű és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a plazmakoncentrációk megduplázódását figyelték meg, mindazonáltal veseelégtelenségben szenvedő, hemodialízissel kezelt

betegekben alacsonyabb plazmaszinteket mértek. A telmizartán veseelégtelenségben is nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért hemodialízissel nem távolítható el a keringésből. A telmizartán eliminációs felezési ideje nem változik vesekárosodás esetén.

Májkárosodás

Májkárosodásban végzett farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján a májműködés beszűkülése esetén közel 100 %-ig fokozódhat a telmizartán abszolút biohasznosulása. Az eliminációs felezési idő nem változik májkárosodásban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klinikai alkalmazásra javasolt terápiás tartománynak megfelelő dózisokkal, normotenziós kísérleti állatokban végzett preklinikai vizsgálatok során a vörösvértest-jellemzők (vvt-szám, haemoglobinszint és haematocritérték) csökkenését, a vese hemodinamikai paramétereinek változásait (emelkedett karbamid-nitrogén és kreatininszint), valamint a szérum káliumszintjének emelkedését észlelték. Kutyában a vesetubulusok kítágulását és atrophiját figyelték meg. A gyomornyálkahártya károsodását (erosiók, fekélyképződés vagy gyulladás) kutyában és patkányban is megfigyelték. Ezeknek az ACE-gátlókkal illetve angiotenzin II receptor antagonistákkal végzett preklinikai vizsgálatokból már ismert gyógyszerfüggő mellékhatásoknak a kialakulása sóoldat perorális adásával megelőzhető volt.

Mind a két állatfajban észlelték a plazma renin aktivitás fokozódását, továbbá a juxtaglomerularis sejtek hypertrophiáját és/vagy hyperplasiáját. Ezek úgyszintén az ACE-gátlók és más angiotenzin II receptor antagonisták gyógyszer családjára jellemző hatásoknak tekinthetők, klinikai szempontból azonban valószínűleg nincs jelentőségük.

Teratogén hatása egyértelműen nem bizonyított, azonban a telmizartán toxikus dózistartományában megfigyeltek az utódok postnatalis fejlődésére kifejtett olyan hatást, mint pl. alacsonyabb testsúly és késleltetett szemnyitás.

Nem igazoltak mutagenitást és jelentős clastogén aktivitást az *in vitro* vizsgálatokban és nem volt kimutatható a karcinogenitás patkányban és egerben.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Povidon (K30)
Meglumin
Nátrium-hidroxid
Laktóz-monohidrát
Szorbit (E420)
Magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

OPA/Al/PVC Al buboréksomagolás. Egy buboréksomagolás 7 vagy 10 tablettát tartalmaz.

Kiszerelés: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 vagy 100 tabletta dobozban.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 04/06/2010
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 19/03/2015

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven, Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

Nem releváns.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolura 40 mg tabletta

telmizartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg telmizartánt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot és szorbitot tartalmaz (E 420).

További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

tabletta

14 tabletta

28 tabletta

30 tabletta

56 tabletta

84 tabletta

90 tabletta

98 tabletta

100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

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

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

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

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

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tolura 40 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

OPA/AI/PVC AI BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolura 40 mg tabletta

telmizartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buboréksomagoláson:

H.

K.

Sze.

Csüt.

P.

Szo.

Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolura 80 mg tabletta

telmizartán

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg telmizartánt tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot és szorbitot tartalmaz (E 420).

További információkért olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

tabletta

14 tabletta

28 tabletta

30 tabletta

56 tabletta

84 tabletta

90 tabletta

98 tabletta

100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

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

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

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

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

100 tabletta: EU/1/10/632/024

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Tolura 80 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

OPA/AI/PVC AI BUBORÉKFÓLIA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tolura 80 mg tabletta

telmizartán

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

KRKA

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Csak a 7 tablettát tartalmazó buboréksomagoláson:

H.

K.

Sze.

Csüt.

P.

Szo.

Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tolura 40 mg tabletta

telmizartán

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolura és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tolura szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tolura-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tolura-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolura és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tolura az ún. angiotenzin II-receptor-antagonisták csoportjába tartozó gyógyszer. Az angiotenzin II az Ön szervezetében termelődő olyan anyag, ami a vérerek összehúzódását idézi elő, és ezzel növeli a vérnyomást. A Tolura gátolja az angiotenzin II hatását, így az erek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.

A **Tolura** az esszenciális hipertónia (magas vérnyomás) kezelésére **használható** felnőtteknél. Az „esszenciális” azt jelenti, hogy a magas vérnyomást nem egy másik betegség okozza.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, számos szervben károsíthatja az ereket, pl. a szívben, a vesékben, az agyban és a szemben. Némely esetben ez szívrohamot, szív- vagy veseelégtelenséget, szélütést vagy vakságot idéz elő. A magas vérnyomás a károsodások kialakulása előtt általában nem okoz panaszokat. Ezért fontos rendszeresen megmérni a vérnyomást, annak ellenőrzésére, hogy az a normális tartományon belül van-e.

A **Tolura** a szív-érrendszeri események (pl. szívroham, sztrók) csökkentésére is alkalmazható azoknál a veszélyeztetett felnőtteknél, akiknél csökkent vagy gátolt a szívizom vagy lábak vérellátása, akiknek korábban sztrókja volt, vagy nagy kockázatú cukorbetegsége van. Kezelőorvosa meg tudja Önnek mondani, ha Önnél az ilyen események előfordulásának fokozott kockázata áll fenn.

2. Tudnivalók a Tolura szedése előtt

Ne szedje a Tolura-t

- ha allergiás a telmizartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha 3 hónaposnál idősebb terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a Tolura alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)
- ha súlyos májbetegsége, például epepangása vagy epeúti elzáródása van (epeelfolyási zavar a májból és az epehólyagból) vagy egyéb súlyos májbetegsége van.
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez a Tolura szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tolura szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségek bármelyikében szenved, vagy szenvedett korábban:

- Vesebetegség vagy veseátültetés.
- Veseverőér szűkület (egyik vagy mindkét vesében).
- Májbetegség.
- Szívbetegség.
- Emelkedett aldosteronszint (víz- és sóvisszatartás a szervezetben, különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával).
- Alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) esetén előfordulhat; vízhajtó kezelés következtében kialakult sóhiány; alacsony sótartalmú diéta; hasmenés vagy hányás.
- Emelkedett a vérének a káliumszintje.
- Cukorbetegség.

A Tolura szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha digoxint szed.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Tolura alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Tolura alkalmazását.

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A Tolura alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

Műtét vagy érzéstelenítés esetén tájékoztassa az orvost, hogy Ön Tolura-t szed.

A Tolura vérnyomáscsökkentő hatása fekete bőrű betegeknél gyengébb lehet.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje a Tolura-t” pontban szereplő információkat.

Gyermekek és serdülők

A Tolura alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Tolura

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak meg kell változtatnia ezeknek a gyógyszereknek az adagját, vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy valamelyik gyógyszer szedését abba kell hagynia. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Tolura tablettával egyidejűleg szedik:

- Lítium tartalmú gyógyszerek, amelyeket a depresszió bizonyos típusainak a kezelésére használnak.
- Olyan gyógyszerek, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét, mint például a káliumot tartalmazó

só-pótlók, kálium-megtakarító vízhajtók, ACE-inhibitorok, angiotenzin II receptor antagonisták, NSAID-ok (nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, pl. acetilszalicilsav, ibuprofén), heparin, immunszuppresszív szerek (pl. ciklosporin, takrolimusz) valamint a trimetoprim nevű antibiotikum.

- A vízhajtók, különösen a Tolura-val együtt, nagy dózisban alkalmazva, a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenését, és alacsony vérnyomást (hipotónia) okozhatnak.
- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliskirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Tolura-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).
- Digoxin.

A Tolura hatása csökkenhet, ha Ön NSAID-t (nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert, pl. acetilszalicilsavat vagy ibuprofént) vagy kortikoszteroidot is szed.

A Tolura fokozhatja az egyéb, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek vagy vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (pl. baklofén, amifosztin) vérnyomáscsökkentő hatását. Továbbá az alacsony vérnyomást súlyosbíthatják az alkohol, barbiturátok, narkotikumok vagy antidepresszánsok. Ezt felálláskor jelentkező szédülés formájában észlelheti. Meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy szükség van-e az egyéb gyógyszerek dózisának módosítására a Tolura szedése alatt.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a Tolura szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Tolura helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Tolura alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A Tolura nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és orvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolura szedése alatt egyeseknél előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Ha szédül vagy fáradtnak érzi magát, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

A Tolura laktózt és szorbitot (E420) tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer 149,8 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél, amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön bevenné vagy Önnél alkalmaznák ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Tolura-t?

A Tolura-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Tolura ajánlott adagja naponta egy tablettá. Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időben bevenni. A Tolura tablettá táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A tablettát egy kevés vízzel vagy alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni. Fontos, hogy minden nap bevegye a tablettát, amíg

kezelőorvosa nem ad más utasítást. Ha Ön úgy érzi, hogy a Tolura hatása túlságosan erős vagy gyenge, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Magas vérnyomás kezelésére a Tolura szokásos adagja a legtöbb beteg esetében naponta egyszer 1 db 40 mg-os tabletta a vérnyomás 24 órán át való szinten tartása érdekében. Néha azonban kezelőorvosa kisebb adagot (20 mg) vagy nagyobb adagot (80 mg) ajánlhat. A Tolura tabletták nemoszthatók egyenlő részekre, ezért nem alkalmasak olyan betegek kezelésére, akiknek 20 mg telmizartánra lenne szükségük. Ezeknek a betegeknek a kezelésére azonos hatóanyagot tartalmazó, megfelelő készítmény érhető el.

A Tolura olyan vizelethajtóval együtt is alkalmazható, mint pl. a hidroklorotiazid, ami a Tolura vérnyomáscsökkentő hatását növeli.

A szív-érrendszeri események csökkentésére a Tolura szokásos adagja naponta egyszer 1 db 80 mg-os tabletta. A Tolura 80 mg-os tablettával végzett megelőző kezelés kezdetén a vérnyomást gyakran kell ellenőrizni.

Nem megfelelő májműködés esetén a szokásos adag nem haladhatja meg a napi 40 mg-ot.

Ha az előírtnál több Tolura-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Tolura-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon. Vegye be, amint eszébe jut és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. **Ne vegyen be** kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet:

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett súlyos fertőzés, ami a szervezet egészére kiterjedő gyulladásos válaszreakcióval jár), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük orvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek.

A Tolura lehetséges mellékhatásai:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Alacsony vérnyomás a szív-érrendszeri események csökkentésére végzett kezelésnél.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyúti fertőzések, felső légúti fertőzések (pl. torokfájás, melléküreg-gyulladás, megfázás), a vörösvértestek számának csökkenése (anémia), magas káliumszint, elalvási nehézség, szomorúság (depresszió), ájulás, forgó jellegű szédülés (vertigó), alacsony pulzusszám (bradikardia), alacsony vérnyomás magas vérnyomás miatt gyógyszert szedőknél (hipotónia), megsédülés felálláskor (ortosztatikus hipotónia), légszomj, köhögés, hasi fájdalom, hasmenés, kellemetlen hasi érzés, puffadás, hányás, viszketés, fokozott verejtékezés, gyógyszerkiütés, hátfájás, izomgörcs,

izomfájdalom (mialgia), a veseműködés károsodása, beleértve a heveny veseelégtelenséget, mellkasi fájdalom, gyengeség érzés, emelkedett kreatininszint a vérben.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szeepszis* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett súlyos fertőzés által a szervezet egészére kiterjedő gyulladásos válaszreakció, amely akár halálhoz is vezethet), bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése (eozinofília), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakció), allergiás reakciók (pl. bőrkíütés, viszketés, légzési nehézség, ziháló légzés, az arc duzzadása vagy alacsony vérnyomás), alacsony vércukorszint (cukorbetegség), szorongás, aluszékonyság, látásromlás, szapora szívverés (tahikardia), szájszárazság, gyomorpanasz, az ízérzés zavara (diszgeúzia), kóros májműködés (valószínűsíthető, hogy japán betegeknél gyakrabban jelentkezik ez a mellékhatás), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata, ami akár halálos kimenetelű is lehet (angioödéma, akár halálos kimenetellel is), ekcéma (egy bőrbetegség), a bőr kivörösödése, csalánkiütés (urtikária), súlyos gyógyszerkiütés, ízületi fájdalom (artralgia), végtagfájdalom, ínfájdalom, influenzaszerű betegség, csökkent hemoglobinszint (egy, a vérben lévő fehérje), emelkedett húgysavszint, emelkedett májenzim- vagy kreatin-foszfokináz- (CPK)-szint a vérben.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség)**.

Nem ismert (az előfordulási gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

A bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma): néhány hasonló gyógyszer alkalmazását követően jelentették. Ez olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

* A jelenség véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehetett.

** A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben a tüdő szöveteinek hegesedését jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tolura-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tolura?

- A készítmény hatóanyaga a telmizartán. Egy tabletta 40 mg telmizartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: povidon, meglumin, nátrium-hidroxid, laktóz-monohidrát, szorbit (E420), magnézium sztearát. Lásd a 2. pont „A Tolura laktózt és szorbitot (E420) tartalmaz.”

Milyen a Tolura készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér vagy csaknem fehér színű, mindkét oldalán domború, ovális tabletta.

A Tolura 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 vagy 100 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 ЕООД

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 Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Tolura 80 mg tabletta

telmizartán

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolura és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tolura szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Tolura-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tolura-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tolura és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tolura az ún. angiotenzin II receptor-antagonisták csoportjába tartozó gyógyszer. Az angiotenzin II az Ön szervezetében termelődő olyan anyag, ami a vérerek összehúzódását idézi elő, és ezzel növeli a vérnyomást. A Tolura gátolja az angiotenzin II hatását, így az erek ellazulnak, és a vérnyomás csökken.

A **Tolura** az esszenciális hipertónia (magas vérnyomás) kezelésére **használható** felnőtteknél. Az „esszenciális” azt jelenti, hogy a magas vérnyomást nem egy másik betegség okozza.

A magas vérnyomás, ha nem kezelik, számos szervben károsíthatja az ereket, pl. a szívben, a vesékben, az agyban és a szemben. Némely esetben ez szívrohamot, szív- vagy veseelégtelenséget, szélütést vagy vakságot idéz elő. A magas vérnyomás a károsodások kialakulása előtt általában nem okoz panaszokat. Ezért fontos rendszeresen megmérni a vérnyomást, annak ellenőrzésére, hogy az a normális tartományon belül van-e.

A **Tolura** a szív-érrendszeri események (pl. szívroham, sztrók) csökkentésére is alkalmazható azoknál a veszélyeztetett felnőtteknél, akiknél csökkent vagy gátolt a szívizom vagy lábak vérellátása, akiknek korábban sztrókja volt, vagy nagy kockázatú cukorbetegsége van. Kezelőorvosa meg tudja Önnek mondani, ha Önél az ilyen események előfordulásának fokozott kockázata áll fenn.

2. Tudnivalók a Tolura szedése előtt

Ne szedje a Tolura-t

- ha allergiás a telmizartánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha 3 hónaposnál idősebb terhes. (Korai terhességben is jobb elkerülni a Tolura alkalmazását – lásd a terhességre vonatkozó fejezetet.)
- ha súlyos májbetegsége, például epe pangása vagy epeúti elzáródása van (epeelfolyási zavar a májból és az epehólyagból) vagy egyéb súlyos májbetegsége van.
- ha cukorbetegségben szenved vagy károsodott a veseműködése és aliszkirén hatóanyag tartalmú vérnyomáscsökkentő gyógyszert kap.

Ha az imént felsoroltak bármelyike érvényes Önre, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez a Tolura szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tolura szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha a következő betegségek bármelyikében szenved, vagy szenvedett korábban:

- Vesebetegség vagy veseátültetés.
- Veseverőér szűkület (egyik vagy mindkét vesében).
- Májbetegség.
- Szívbetegség.
- Emelkedett aldosteronszint (víz- és sóvisszatartás a szervezetben, különböző ásványi anyagok egyensúlyzavarával).
- Alacsony vérnyomás (hipotónia), ami kiszáradás (a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenése) esetén előfordulhat; vízhajtó kezelés következtében kialakult sóhiány; alacsony sótartalmú diéta; hasmenés vagy hányás.
- Emelkedett a vérének a káliumszintje.
- Cukorbetegség.

A Tolura szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha digoxint szed.
- ha Ön a következő, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek bármelyikét szedi:
 - ACE-gátlók (például enalapril, lizinopril, ramipril), különösen akkor, ha cukorbetegséggel összefüggő vesebetegségben szenved.
 - aliszkirén.

Beszéljen kezelőorvosával, ha a Tolura alkalmazását követően hasi fájdalmat, hányingert, hányást vagy hasmenést tapasztal. A további kezeléssel kezelőorvosa fog dönteni. Saját elgondolásból ne hagyja abba a Tolura alkalmazását.

Feltétlenül közölje orvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. A Tolura alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha ebben az időszakban szedik (lásd a terhességre vonatkozó fejezetet).

Műtét vagy érzéstelenítés esetén tájékoztassa az orvost, hogy Ön Tolura-t szed.

A Tolura vérnyomáscsökkentő hatása fekete bőrű betegeknél gyengébb lehet.

Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizheti az Ön veseműködését, vérnyomását és az elektrolit szinteket (pl. kálium) a vérben.

Lásd még a „Ne szedje a Tolura-t” pontban szereplő információkat.

Gyermekek és serdülők

A Tolura alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Tolura

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak meg kell változtatnia ezeknek a gyógyszereknek az adagját, vagy egyéb óvintézkedéseket tehet. Bizonyos esetekben előfordulhat, hogy valamelyik gyógyszer szedését abba kell hagynia. Ez különösen az alább felsorolt gyógyszerekre vonatkozik, ha a Tolura tablettával egyidejűleg szedik:

- Lítium tartalmú gyógyszerek, amelyeket a depresszió bizonyos típusainak a kezelésére használnak.
- Olyan gyógyszerek, amelyek emelhetik a vér káliumszintjét, mint például a káliumot tartalmazó

só-pótlók, kálium-megtakarító vízhajtók, ACE-inhibitorok, angiotenzin II receptor antagonisták, NSAID-ok (nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek, pl. acetilszalicilsav, ibuprofén), heparin, immunszuppresszív szerek (pl. ciklosporin, takrolimusz) valamint a trimetoprim nevű antibiotikum.

- A vízhajtók, különösen a Tolura-val együtt, nagy dózisban alkalmazva, a test víztartalmának túlzott mértékű csökkenését, és alacsony vérnyomást (hipotónia) okozhatnak.
- Ha Ön ACE-gátlót vagy aliszkirént szed (Lásd még a „Ne szedje a Tolura-t” és a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” pontok alatti információt).
- Digoxin.

A Tolura hatása csökkenhet, ha Ön NSAID-t (nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszert, pl. acetilszalicilsavat vagy ibuprofént) vagy kortikoszteroidot is szed.

A Tolura fokozhatja az egyéb, magas vérnyomás kezelésére szolgáló gyógyszerek vagy vérnyomáscsökkentő hatású gyógyszerek (pl. baklofén, amifosztin) vérnyomáscsökkentő hatását. Továbbá az alacsony vérnyomást súlyosbíthatják az alkohol, barbiturátok, narkotikumok vagy antidepresszánsok. Ezt felálláskor jelentkező szédülés formájában észlelheti. Meg kell beszélnie kezelőorvosával, hogy szükség van-e az egyéb gyógyszerek dózisának módosítására a Tolura szedése alatt.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Feltétlenül közölje kezelőorvosával, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy teherbe eshet. Kezelőorvosa valószínűleg azt fogja javasolni, hogy hagyja abba a Tolura szedését, mielőtt teherbe esne, vagy amint megtudja, hogy terhes, és a Tolura helyett egyéb gyógyszer szedését fogja ajánlani Önnek. A Tolura alkalmazása nem ajánlott a terhesség korai szakaszában, és 3 hónaposnál idősebb terhesség esetén tilos szedni, mivel súlyosan károsíthatja a magzatot, ha azt a terhesség harmadik hónapja után szedik.

Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy szoptatni kezd. A Tolura nem javasolt azoknak az anyáknak, akik szoptatnak, és orvosa más kezelést választhat, ha Ön szoptatni szeretne, különösen akkor, ha gyermeke újszülött vagy koraszülött.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tolura szedése alatt egyeseknél előfordulhat szédülés vagy fáradtság. Ha szédül vagy fáradtnak érzi magát, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

A Tolura laktózt és szorbitot (E420) tartalmaz.

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer 299,7 mg szorbitot tartalmaz tablettánként.

A szorbit fruktózforrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél, amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön bevenné vagy Önnél alkalmaznák ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Tolura-t?

A Tolura-t mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Tolura ajánlott adagja naponta egy tabletta. Próbálja meg a tablettát minden nap ugyanabban az időben bevenni. A Tolura tabletta táplálékkal vagy anélkül is bevehető. A tablettát egy kevés vízzel vagy alkoholmentes folyadékkal kell lenyelni. Fontos, hogy minden nap bevegye a tablettát, amíg

kezelőorvosa nem ad más utasítást. Ha Ön úgy érzi, hogy a Tolura hatása túlságosan erős vagy gyenge, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Magas vérnyomás kezelésére a Tolura szokásos adagja a legtöbb beteg esetében naponta egyszer 1 db 40 mg-os tabletta a vérnyomás 24 órán át való szinten tartása érdekében. Néha azonban kezelőorvosa kisebb adagot (20 mg) vagy nagyobb adagot (80 mg) ajánlhat. A Tolura tabletták nem oszthatók egyenlő részekre, ezért nem alkalmasak olyan betegek kezelésére, akiknek 20 mg telmizartánra lenne szükségük. Ezeknek a betegeknek a kezelésére azonos hatóanyagot tartalmazó, megfelelő készítmény érhető el.

A Tolura olyan vizelethajtóval együtt is alkalmazható, mint pl. a hidroklorotiazid, ami a Tolura vérnyomáscsökkentő hatását növeli.

A szív-érrendszeri események csökkentésére a Tolura szokásos adagja naponta egyszer 1 db 80 mg-os tabletta. A Tolura 80 mg-os tablettával végzett megelőző kezelés kezdetén a vérnyomást gyakran kell ellenőrizni.

Nem megfelelő májműködés esetén a szokásos adag nem haladhatja meg a napi 40 mg-ot.

Ha az előírtnál több Tolura-t vett be

Ha véletlenül több tablettát vett be, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez, vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát.

Ha elfelejtette bevenni a Tolura-t

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, ne aggódjon. Vegye be, amint eszébe jut és a továbbiakban szedje a gyógyszert a szokásos módon. Ha egyik nap nem vette be a tablettát, a következő napon a szokásos adagot kell bevennie. **Ne vegyen be** kétszeres adagot a kihagyott tabletta pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet és azonnali orvosi kezelést igényelhet

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbi tünetek valamelyikét észleli:

Szepszis* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett súlyos fertőzés, ami a szervezet egészére kiterjedő gyulladásos válaszreakcióval jár), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata (angioödéma). Ezek a mellékhatások ritkán fordulnak elő (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek), azonban nagyon súlyosak ezért a betegeknek abba kell hagyniuk a gyógyszer szedését, és azonnal kapcsolatba kell lépniük orvosukkal. Kezelés nélkül ezek a hatások halálos kimenetelűek is lehetnek.

A Tolura lehetséges mellékhatásai:

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Alacsony vérnyomás a szív-érrendszeri események csökkentésére végzett kezelésnél.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Húgyúti fertőzések, felső légúti fertőzések (pl. torokfájás, melléküreg-gyulladás, megfázás), a vörösvértestek számának csökkenése (anémia), magas káliumszint, elalvási nehézség, szomorúság (depresszió), ájulás, forgó jellegű szédülés (vertigó), alacsony pulzusszám (bradikardia), alacsony vérnyomás magas vérnyomás miatt gyógyszert szedőknél (hipotónia), megsédülés felálláskor (ortosztatikus hipotónia), légszomj, köhögés, hasi fájdalom, hasmenés, kellemetlen hasi érzés, puffadás, hányás, viszketés, fokozott verejtékezés, gyógyszerkiütés, hátfájás, izomgörcs,

izomfájdalom (mialgia), a veseműködés károsodása, beleértve a heveny veseelégtelenséget, mellkasi fájdalom, gyengeség érzés, emelkedett kreatininszint a vérben.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

Szeepszis* (gyakran „vérmérgezés”-nek nevezett súlyos fertőzés által a szervezet egészére kiterjedő gyulladásos válaszreakció, amely akár halálhoz is vezethet), bizonyos fehérvérsejtek számának emelkedése (eozinofília), alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakció), allergiás reakciók (pl. bőrkivetítés, viszketés, légzési nehézség, ziháló légzés, az arc duzzadása vagy alacsony vérnyomás), alacsony vércukorszint (cukorbetegség), szorongás, aluszékonyság, látásromlás, szapora szívverés (tahikardia), szájszárazság, gyomorpanasz, az ízérzés zavara (diszgeúzia), kóros májműködés (valószínűsíthető, hogy japán betegeknél gyakrabban jelentkezik ez a mellékhatás), a bőr vagy a nyálkahártyák hirtelen fellépő duzzanata, ami akár halálos kimenetelű is lehet (angioödéma, akár halálos kimenetellel is), ekcéma (egy bőrbetegség), a bőr kivörösödése, csalánkiütés (urtikária), súlyos gyógyszerkiütés, ízületi fájdalom (artralgia), végtagfájdalom, ínfájdalom, influenzaszerű betegség, csökkent hemoglobinszint (egy, a vérben lévő fehérje), emelkedett húgysavszint, emelkedett májenzim- vagy kreatin-foszfokináz- (CPK)-szint a vérben.

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

A tüdő szöveteinek egyre súlyosbodó hegesedése (intersticiális tüdőbetegség)**.

Nem ismert (az előfordulási gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

A bélfal megduzzadása (intesztinális angioödéma): néhány hasonló gyógyszer alkalmazását követően jelentették. Ez olyan tünetekkel jár, mint a hasi fájdalom, a hányinger, a hányás és a hasmenés.

* A jelenség véletlen vagy egy ez idáig ismeretlen mechanizmus következménye is lehetett.

** A gyógyszer forgalomba hozatalát követően a telmizartán szedésével időbeli összefüggésben a tüdő szöveteinek hegesedését jelentették, de ok-okozati kapcsolatot nem igazoltak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tolura-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tolura?

- A készítmény hatóanyaga a telmizartán. Egy tabletta 80 mg telmizartánt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: povidon, meglumin, nátrium-hidroxid, laktóz-monohidrát, szorbit (E420), magnézium sztearát. Lásd a 2. pont „A Tolura laktózt és szorbitot (E420) tartalmaz.”

Milyen a Tolura készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Fehér vagy csaknem fehér színű, mindkét oldalán domború, kapszula formájú tabletta.

A Tolura 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 vagy 100 tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

КРКА България ЕООД

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 Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

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

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.