

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tolura 40 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 149,8 mg af sorbitóli (E420) og 57 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

40 mg: hvítar til næstum hvítar, tvíkúptar, sporöskjulaga töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

Til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma hjá fullorðnum með:

- staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar og segamyndunar (saga um kransæðasjúkdóm slag eða útslagæðakvilla) eða
- sykursýki af tegund 2 með staðfestum skemmdum í marklíffærum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð háþrýstings

Venjulega hefur 40 mg skammtur einu sinni á dag tilætluð áhrif. Hjá sumum sjúklingum getur 20 mg skammtur þó nægt. Þegar æskilegur blóðþrýstingur næst ekki má auka telmisartanskammtinn í mest 80 mg einu sinni á dag. Einnig má nota telmisartan samtímis þvagræsilyfjum af flokki tíazíða svo sem hýdróklórtíazíði sem hefur reynst hafa samleggjandi áhrif á blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans. Þegar skammtaaukning er hugleidd skal hafa í huga að hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif nást venjulega fjórum til átta vikum eftir að meðferð hefst (sjá kafla 5.1).

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

Ráðlagður skammtur er 80 mg einu sinni á dag. Ekki er vitað hvort lægri skammtar en 80 mg af telmisartani eru virkir í að draga úr hjarta- og æðasjúkdómum.

Við upphaf meðferðar með telmisartani til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma er mælt með nákvæmu eftirliti með blóðþrýstingi og ef við á getur aðlögun skammta lyfja sem lækka blóðþrýsting verið nauðsynleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í blóðskilun er fyrirbyggjandi. Mælt er með minni upphafsskammti eða 20 mg hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4.). Ekki þarf að breyta skammti hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Tolura er ekki ætla til notkunar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta lifrastarfsemi ætti skammtur ekki að vera stærri en 40 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tolura hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirbyggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Telmisartan töflur eru til notkunar einu sinni á sólarhring. Töflurnar á að taka inn með vökva, með eða án matar.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Telmisartan á að geyma í lokaðri þynnunni vegna vökvadrægni taflnanna. Taka á töflurnar úr þynnupakkningunni stuttu fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Ekki má brjóta Tolura töflur og því ekki hentugar fyrir sjúklinga sem þurfa 20 mg skammt af telmisartan við meðhöndlum á háþrýstingi eða fyrir sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða eru í blóðskilunarmeðferð. Fyrir þessa sjúklinga verður að nota önnur sambærileg lyf á markaði sem innihalda sama virka efnið.

Ekki má brjóta Tolura töflur og eru þær því ekki hentugar fyrir sjúklinga sem þurfa 20 mg skammt af telmisartan við meðhöndlum á háþrýstingi eða fyrir sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða eru í blóðskilunarmeðferð. Fyrir þessa sjúklinga er samsvarandi lyf sem inniheldur sama virka efni fánlegt.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Kvilli vegna þrengingar í gallvegum.
- Alvarlega skert lifrastarfsemi.

Ekki má nota Tolura samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angiotensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum.

Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

Skert lifrarstarfsemi

Tolura á ekki að gefa sjúklingum með gallteppu, kvilla vegna þrengingar í gallvegum eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) þar sem brotthvarf telmisartans verður að mestu leyti í galli. Búast má við að lifrarúthreinsun telmisartans sé skert hjá þessum sjúklingum. Tolura á aðeins að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta lifrarstarfsemi.

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angiotensín II blokkum (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angiotensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun telmisartans og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðapregisli eða þregisli í nýrnaslagæð í einu starfhæfu nýra ef þeir eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiotensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar Tolura er notað handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er mælt með reglulegum mælingum á kalíum- og kreatíníngildum í sermi. Engin reynsla er af gjöf Tolura handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Blóðþurrð í æðum

Lágþrýstingur með einkennum (symptomatic hypotension) getur komið fram, einkum eftir fyrsta skammt af Tolura, hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugum þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt ástand skal lagfæra áður en Tolura er gefið. Skert blóðrúmmál og/eða natríumskort skal lagfæra áður en Tolura er gefið.

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angiotensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi. Ekki skal nota ACE-hemla og angiotensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Annað ástand þar sem renín-angiotensín-aldósterónkerfið er örvað

Hjá sjúklingum þar sem æðan og nýrnastarfsemi er einkum háð virkni renín-angiotensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun (congestive heart failure) eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talið nýrnaslagæðapregisli) hefur meðhöndlun með lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi eins og telmisartan, verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvagþurrð eða í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni munu almennt ekki svara háþrýstingslyfjum sem verka með því að hemja renín-angiótensínkerfið. Því er ekki mælt með notkun telmisartans.

Ósæðar- og míturlokuþrengsli, hjartavöðvakvilli með þrengingum og hjartastækkun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og með önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum, sem eru með ósæðar- eða míturlokuþrengsli eða hjartavöðvakvilli með þrengingum og hjartastækkun.

Sykursýkissjúklingar sem eru á meðferð með insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykurslækkun átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal íhuga viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta af insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum þar sem við á.

Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sykursýkissjúklingum, sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem geta aukið kalíumpéttni og/eða sjúklingum með kvilla sem geta haft áhrif í þessu sambandi, getur blóðkalíumhækkun verið lífshættuleg. Aður en íhuguð er samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið skal meta hlutfall ávinnings-áhættu.

Helstu áhættuþættir fyrir blóðkalíumhækkun, sem hafa skal í huga, eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi, aldur (> 70 ára).
- Samhliða notkun með einu eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun eru saltuppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II viðtakablokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) (þar með talið sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (ciclosporín eða takrólímus) og trímétóprím.
- Kvillar sem geta haft áhrif í þessu sambandi, einkum ofþornun, bráð ómeðhöndluð einkenni frá hjarta, efnaskiptablóðsýring, versnun á nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. smitsjúkdómar), frumurof (t.d. bráð blóðþurrð í útlim, rákvöðvalýsa, mikill áverki).

Nákvæmt eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópi er ráðlagt (sjá kafla 4.5).

Sorbitól

Lyfið inniheldur 149,8 mg af sorbitóli í hverri töflu.

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Laktósi

Tolura töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka Tolura.

Mismunur vegna kynþáttar

Eins og sést hefur við notkun ACE-hemla (angiotensín converting enzyme inhibitors) eru telmisartan og aðrir angiótensín II blokkar greinilega minna virkir til lækkunar blóðþrýstings hjá fólki af svörtum kynstofni en öðrum, líklega vegna hærri tíðni lágra renín-gilda hjá svertingjum með háþrýsting.

Annað

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með hjartakvilla með blóðþurrð eða hjarta- og æðasjúkdóm með blóðþurrð valdið hjartadrepi eða heilablóðfalli.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Eins og á við um önnur lyf sem virka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið getur telmisartan valdið blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.4). Aukin hætta getur verið við samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem einnig geta valdið blóðkalíumhækkun (saltuppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II viðtakablokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID, þar með talið sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (ciclosporín eða takrólímus) og trímétóprím).

Blóðkalíumhækkun er háð sameinuðum áhættuþáttum. Hættan er aukin þegar lyfið er notað ásamt þeim meðferðum sem nefndar eru hér að ofan. Hættan er sérstaklega mikil þegar samhliða eru notuð kalíumsparandi þvagræsilyf og þegar lyfið er notað samhliða saltuppbót sem inniheldur kalíum. Hættan er minni við samhliða notkun til dæmis ACE-hemla eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID), að því tilskildu að varúðarreglum við notkun sé fylgt nákvæmlega.

Samhliða notkun sem ekki er ráðlögð

Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

Angiótensín II blokkar eins og telmisartan draga úr kalíumtapi vegna þvagræsingar. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spirónolactón, eplerenón, tríamteren eða amiloríð, kalíumuppbót eða saltuppbót sem inniheldur kalíum getur valdið marktækri hækkun á kalíum í sermi. Ef nota þarf þessi lyf samtímis vegna staðfests blóðkalíumtaps skal nota þau með varúð og gera tíðar mælingar á kalíum í sermi.

Lítíum

Tilkynnt hefur verið um afturkræfa hækkun á lítíumþéttni í sermi og eiturvekanir við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla og við samtímis gjöf angiótensín II blokka, þar á meðal telmisartan. Ef samhliða notkun þessara lyfja reynist nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Samhliða notkun sem fylgjast þarf með

Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)

Bólgueyðandi gigtarlyf (þ.e. asetýlsalisýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gigtarlyf) geta minnkað blóðþrýstingslækkandi verkun angiótensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með minnkaða nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með ofþornun eða aldraðir sjúklingar með minnkaða nýrnastarfsemi) getur samhliða notkun angiótensín II blokka og lyfja sem hamla cýcló-oxýgenasa valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun sem venjulega gengur til baka. Því skal nota þessar samsetningar með varúð, einkum hjá öldruðum. Sjúklingar skulu fá nægilegan vökva og íhuga skal eftirlit með nýrnastarfseminni eftir að samhliða meðferð er hafin og síðan með reglulega millibili.

Í einni rannsókn leiddi samhliða gjöf telmisartans og ramipríls til allt að 2,5 faldrar aukningar á AUC_{0-∞}.

24 og C_{max} fyrir ramipríl og ramiprílat. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Þvagræsilyf (tíazið eða mikilvirk þvagræsilyf (loop-diuretics))

Þegar meðferð með telmisartani er hafin getur undanfarandi meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum eins og fúrósemíði (mikilvirk þvagræsilyf) og hýdróklórtíaziði (tíazið þvagræsilyf) valdið rúmmálsskerðingu og hættu á lágum blóðþrýstingi.

Taka þarf tillit til við samhliða meðferð

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiótensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiótensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum eftirtalinna lyfja má búast við að þau auki blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja þar með talið telmisartans: Baklófen, amífostín. Enn fremur getur áfengi, barbitúröt, sterk verkja (narcotics) og þunglyndislyf aukið hættu á stöðubundnum lágþrýstingi.

Barksterar (almenn (systemic) notkun)

Minnkun á blóðþrýstingslækkandi verkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiótensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiótensín II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).
--

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Tolura á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpum af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítilla aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiótensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaflokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiótensín II blokkum og hefja annars konar blóðþrýstingslækkandi meðferð ef það á við.

Vitað er að notkun angiótensín II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á föstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiótensín II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiótensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagiðf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tolura meðan á brjóstagiðf stendur, er ekki mælt með notkun Tolura hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagiðf stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum Tolura.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur eða notkun véla skal þó hafa í huga að við meðferð við háþrýstingi eins og með Tolura getur stöku sinnum komið fram sundl eða slen.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Alvarlegar aukaverkanir eru m.a. bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur sem geta mjög sjaldan komið fyrir ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), og bráð nýrnabilun.

Heildartíðni aukaverkana sem greint er frá fyrir telmisartan var venjulega sambærileg við lyfleysu (41,4% á móti 43,9%) í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tíðni aukaverkana var ekki skammtaháð og engin tengsl sáust við kyn, aldur eða kynþátt sjúklinganna. Upplýsingar um öryggi lyfsins hjá sjúklingum á meðferð til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma voru sambærilegar við það sem sást hjá sjúklingum með háþrýsting.

Upplýsingum um aukaverkanir sem taldar eru upp hér fyrir neðan hefur verið safnað saman úr klínískum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru við háþrýstingi og skráðum tilvikum eftir markaðssetningu. Upptalningin nær einnig til alvarlega aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að einstaklingar hættu meðferð, í þremur klínískum langtímarannsóknum sem tóku til 21.642 sjúklinga, á meðferð með telmisartani til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma, og sem stóðu yfir í allt að sex ár.

Samantekt á aukaverkunum

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni að viðtekinni venju samanber eftirfarandi:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar:

Mjög sjaldgæfar:

Þvagfærasýking þar með talin blöðrubólga, sýking í efri hluta öndunarfæra þar með talin kokbólga og skútubólga. Blóðsýking sem leitt getur til dauða¹.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar:

Mjög sjaldgæfar:

Blóðleysi

Eosíníklafjöld, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:

Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar:	Blóðkalíumhækkun
Mjög sjaldgæfar:	Blóðsykurslækkun (hjá sykursjúkum)
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Svefnleysi, þunglyndi
Mjög sjaldgæfar:	Kvíði
Taugakerfi	
Sjaldgæfar:	Yfirlið
Mjög sjaldgæfar:	Svefnhöfði
Augu	
Mjög sjaldgæfar:	Sjóntruflanir
Eyru og vöndarhús	
Sjaldgæfar:	Svimi
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hægtaktur
Mjög sjaldgæfar:	Hraðtaktur
Æðar	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur ² , stöðubundinn lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, hósti
Koma örsjaldan fyrir:	Millivefssjúkdómur í lungum ⁴
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar:	Kviðverkur, niðurgangur, meltingartruflun, vindgangur, uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Munnþurrkur, magaóþægindi, bragðskynstruflun
Lifur og gall	
Mjög sjaldgæfar:	Óeðlileg lifrarástarfsemi/lifrarkvilli ³
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Kláði, aukin svitamyndun, útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur (einnig banvænn), exem, hörundsroði, ofsakláði, lyfjaútpot, eitrunarútpot
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sjaldgæfar:	Bakverkur (t.d. settaugabólga), vöðvakrampar, vöðvaverkur,
Mjög sjaldgæfar:	Liðverkur, verkir í útlimum, verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)
Nýru og þvagsfæri	
Sjaldgæfar:	Skert nýrnarástarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Brjóstverkur, þróttleysi
Mjög sjaldgæfar:	Inflúensulík veikindi
Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Aukning á kreatíníni í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Minnkun á blóðrauða, aukning á þvagsýru í blóði, aukning á lifrarsímum, hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði

1,2,3,4: Varðandi frekari lýsingu sjá undirkafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðeitrun

*Í PROfESS rannsókninni kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans miðað við lyfleysu. Þessi niðurstaða getur verið tilviljun eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt (sjá einnig kafla 5.1).

Lágþrýstingur

Þessi aukaverkun var algeng hjá sjúklingum með blóðþrýsting sem náðst hefur stjórn á og voru á meðferð með telmisartani til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma til viðbótar við venjulega meðferð.

Óeðlileg lifrarstarfsemi/lifransjúkdómar

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifransjúkdóma eftir markaðssetningu komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Millivefssjúkdómur í lungum

Greint hefur verið frá tilvikum um millivefssjúkdóms í lungum eftir markaðssetningu lyfsins þegar telmisartan hefur verið tekið inn samtímis. Samt sem áður hefur orsakasamband ekki verið staðfest.

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum eftir notkun angíótensín II blokka (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun hjá mönnum.

Einkenni

Helstu merki um ofskömmtnun telmisartans voru lágþrýstingur og hraðtaktur; hægtaktur, sundl, hækkun á kreatíníni í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig komið fram.

Meðferð

Ekki er hægt að fjarlægja telmisartan með blóðskilun. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita einkenna- og stuðningsmeðferð. Meðferð fer eftir þeim tíma sem liðið hefur síðan lyfið var tekið inn og hve einkenni eru alvarleg. Mælt er með því að framkalla uppköst og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð við ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á söltum í sermi og kreatíníni. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúklinginn liggja á bakinu og gefa salta- og vökvauppbót strax.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angíótensín II blokkar, óblandaðir, ATC-flokkur: C09CA07.

Verkunarháttur

Telmisartan, sem er virkt eftir inntöku, er sértækur angiotensín II viðtakablokki (tegund AT₁). Telmisartan skiptir út angiotensín II með mikilli sækni frá bindistað þess á AT₁-viðtakaundirflokki, en við hann er bundin hin þekkta verkun angiotensíns II. Telmisartan hefur ekki neina örvandi verkun (partial agonist activity) við AT₁-viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁-viðtakann. Bindingin er langvarandi. Telmisartan sýnir ekki sækni í aðra viðtaka, þar á meðal AT₂ og aðra minna þekkta AT-viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt og heldur ekki áhrif þeirra við hugsanlega oförvun af völdum angiotensíns II en þéttni þess eykst fyrir tilstilli telmisartans. Aldósteröngildi í plasma lækka vegna áhrifa telmisartans. Telmisartan hemur ekki renín í plasma manna né lokar jónagöngum. Telmisartan hemur ekki ACE (angiotensin converting enzym) (kínasa II), ensímið sem umbrýtur einnig bradykínin. Því er ekki búist við að það auki aukaverkanir sem verða fyrir tilstilli bradykínins.

Hjá mönnum kemur 80 mg skammtur af telmisartan nær alveg í veg fyrir blóðþrýstingshækkun af völdum angiotensíns II. Þessi hamlandi áhrif haldast í 24 klst. og eru mælanleg í allt að 48 klst.

Klínísk verkun og öryggi

Meðferð háþrýstings

Eftir gjöf fyrsta skammts af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrif smám saman fram innan 3 klst. Hámarks blóðþrýstingslækkun næst venjulega 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og helst við langtímameðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast stöðug í 24 klst. eftir lyfjagjöf og þar með talið eru síðustu 4 klst. fyrir næstu lyfjagjöf eins og hefur sést við sólarhrings blóðþrýstingsmælingu hjá sjúklingum. Þetta er staðfest í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem hlutfall lágbéttni/hápbéttni helst stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani. Það er greinileg tilhneiging til fylgni skammts við þann tíma sem líður þar til upphafs slagbilsþrýstingur (SBP) næst aftur. Hvað þetta varðar eru upplýsingar um þanbilsþrýsting (DBP) mótsagnakenndar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan bæði slagbils- og þanbilsþrýsting án þess að hafa áhrif á þáls. Það hefur ekki verið skýrt ennþá hvaða hlutverki þvagræsandi og natríumræsandi eiginleikar lyfsins gegna varðandi blóðþrýstingslækkandi áhrif þess. Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans eru sambærileg við áhrif efna í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (staðfest í klínískum samanburðarrannsóknum með amlóðipíni, atenólóli, enalapríli, hýdróklórtíaziði og lisínopríli).

Þegar meðferð með telmisartani er skyndilega hætt breytist blóðþrýstingur smám saman í upphafleg gildi á nokkrum dögum án þess að fram komi viðbragðs háþrýstingur (rebound hypertension).

Þurr hósti kom marktækt sjaldnar fyrir hjá sjúklingum í meðferð með telmisartani en hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með ACE-hemlum í klínískum rannsóknum, þar sem beinn samanburður var gerður á þessum tveimur blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

ONTARGET rannsóknin (**ON**going Telmisartan Alone and in Combination with **Ra**mpiril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) bar saman áhrif telmisartans, ramipríls og samsetningu telmisartans og ramipríls á hjarta- og æðasjúkdóma hjá 25.620 sjúklingum 55 ára og eldri með sögu um kransæðasjúkdóma, slag, skammvinna blóðþurrð í heila, útslagæðakvilla eða sykursýki af tegund 2 ásamt einkennum um skemmdir í marklíffærum (t.d. sjónukvilli, stækkun vinstri slegils, makró- eða míkroalþúmíníga) sem er hópur í áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur eftirfarandi meðferðarhópum: telmisartan 80 mg (n=8.542), ramipríl 10 mg (n=8.576) eða samsetningu telmisartans 80 mg og ramipríls 10 mg (n=8.502) og var þeim fylgt eftir í að meðaltali 4,5 ár.

Telmisartan sýndi svipuð áhrif og ramipríl við að lækka samsetta aðalendapunktinn sem samanstóð af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepis sem ekki leiddi til dauða, slagi sem ekki leiddi til dauða eða sjúkrahúslegu vegna hjartabilunar. Tíðni aðalendapunktsins var svipuð hjá hópnum sem

fékk telmisartan (16,7%) og hópnum sem fékk ramipríl (16,5%). Áhættuhlutfallið fyrir telmisartan á móti ramipríli var 1.01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (jafngildi) = 0,0019 við skekkjumörk 1,13). Hlutfall dánartíðni af öllum orsökum var 11,6% hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani og 11,8% hjá sjúklingum á meðferð með ramipríli.

Telmisartan hafði svipuð áhrif og ramipríl á fyrirfram skilgreinda aukaendapunktinn sem samanstóð af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slagi sem ekki leiddi til dauða [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08), p (jafngildi) = 0,0004], aðalendapunkturinn í viðmiðunarrannsókninni HOPE (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), sem skoðaði áhrif ramipríls borið saman við lyfleysu.

TRANSCEND slembiraðaði sjúklingum sem ekki þöldu ACE hemla með að öðru leyti svipuð viðmið við innskráningu eins og ONTARGET, á telmisartan 80 mg (n=2.954) eða lyfleysu (n=2.972), bæði gefin til viðbótar við venjulega meðferð. Meðaltímalengd eftirfylgni var 4 ár og 8 mánuðir. Enginn tölfraðilega marktækur munur sást á tíðni samsetta aðalendapunktsins (dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða, slag sem ekki leiddi til dauða eða sjúkrahúslega vegna hjartabilunar) [15,7% hjá telmisartan hópnum og 17,0% hjá lyfleysu hópnum með áhættuhlutfalli 0,92 (95% CI 0,81-1,05, p=0,22)]. Sýnt var fram á ávinning af notkun telmisartans miðað við lyfleysu í fyrirfram skilgreinda aukaendapunktinum sem samanstóð af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slags sem ekki leiddi til dauða [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, p = 0,048)]. Ekki var sýnt fram á ávinning hvað varðar dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

Sjaldnar var greint frá hósta og ofsabjúg hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani en hjá sjúklingum á meðferð með ramipríli, aftur á móti var oftast greint frá lágþrýstingi við meðferð með telmisartani.

Samsetning telmisartans og ramipríls hafði ekki í för með sér meiri ávinning en ramipríl eða telmisartan eitt sér. Dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af öllum orsökum var hærri við notkun samsetningarinnar. Til viðbótar var marktækt aukin tíðni blóðkalíumhækkunar, nýrnabilunar, lágþrýstings og yfirliða hjá hópnum sem fékk samsetninguna. Þess vegna er notkun samsetningar telmisartans og ramipríls ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi.

Í PROfESS rannsókninni (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sem nýlega höfðu fengið heilablóðfall, kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans miðað við lyfleysu, 0,70% samanborið við 0,49% [RR 1,43 (95% öryggisbil 1,00 – 2,06)]. Tíðni blóðsýkinga sem leiddu til dauða jókst hjá sjúklingum sem fengu telmisartan (0,33%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,16%) [RR 2,07 (95% öryggisbil 1,14 – 3,76)]. Aukin tíðni blóðsýkinga sem komu fram í tengslum við notkun telmisartans getur verið tilviljun eða tengst verkun sem er ekki enn þekkt.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknunum, ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/ eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hætta á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/ eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með

ACE-hemli eða angiotensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftast var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun telmisartan hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Blóðþrýstingslækkandi verkun tveggja skammta af telmisartani var metin hjá 76 sjúklingum sem voru með háþrýsting og voru mikið yfir kjörþyngd. Sjúklingarnir voru á aldrinum 6 til <18 ára (líkamsþyngd ≥ 20 kg og ≤ 120 kg, meðalþyngd 74,6 kg) og fengu 1 mg/kg ($n = 29$ meðhöndlaðir) eða 2 mg/kg ($n = 31$ meðhöndlaðir) af telmisartani á fjögurra vikna meðferðartímabili. Ekki var rannsakað hvort um afleiddan (secondary) háþrýsting væri að ræða. Skammtarnir sem voru notaðir hjá sumum sjúklingum í rannsókninni voru stærri en ráðlagður skammtur til meðferðar við háþrýsting hjá fullorðnum, en þeir náðu sólarhringsskammti sem jafngildi 160 mg sem hefur verið rannsakaður hjá fullorðnum. Eftir aðlögun vegna áhrifa aldurshóps voru meðalbreytingar á slagbilsþrýstingi frá upphafsgildi (meiginmarkmið) -14,5 (1,7) mmHg hjá hópnum sem fékk 2 mg/kg af telmisartani, -9,7 (1,7) mmHg hjá hópnum sem fékk 1 mg/kg af telmisartani og -6,0 (2,4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Eftir aðlögun voru breytingar á þanbilsþrýstingi frá upphafsgildi -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg og -3,5 (2,1) mmHg, talið upp í sömu röð. Breytingin var skammtaháð. Niðurstöður þessarar rannsóknar varðandi öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 6 til <18 ára virðast almennt svipaðar og hjá fullorðnum. Ekki var lagt mat á öryggi langtímameðferðar með telmisartani hjá börnum og unglingum.

Fjölgu eósínfíkla sem greint var frá hjá þessum hópi sjúklinga hefur ekki verið skráð hjá fullorðnum. Klínískt mikilvægi og þýðing þess er ekki þekkt.

Á grundvelli þessara klínísku upplýsinga er ekki hægt að draga ályktun um verkun og öryggi telmisartans hjá börnum með háþrýsting.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Telmisartan frásogast hratt, en það magn sem frásogast getur verið breytilegt. Meðalgildi nýtingar (absolute bioavailability) telmisartans er um 50%. Þegar telmisartan er tekið inn með máltíð minnkar flatarmál undir plasmabéttni-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) fyrir telmisartan um 6% (40 mg skammtur) til um 19% (160 mg skammtur). 3 klst. eftir inntöku er plasmabéttni sú sama hvort sem telmisartan er tekið fastandi eða með fæðu.

Línulegt/ólínulegt samband

Þessi litla minnkun í AUC er ekki talin minnka verkun lyfsins. Ekki er línulegt samband milli skammta og plasmagilda. C_{max} eykst og í minna mæli AUC, ekki í réttu hlutfalli við skammta stærri en 40 mg.

Dreifing

Telmisartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (>99,5%), aðallega albúmini og alfa-1 sýru glýkópróteini. Meðaltal dreifingarrúmmáls (apparent volume of distribution) við jafnvægi (V_{dss}) er um 500 l.

Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu upprunalega efnisins við glúkúróníð. Lyfhrif hafa ekki sést af völdum samtengda efnisins.

Brotthvarf

Brotthvarf telmisartans einkennist af tveggja veldisstiga (biexponential) lyfjahlvörfum með lokahelmingunartíma brotthvarfs >20 klst. Hámarks plasmabéttni (C_{max}) og í minna mæli flatarmálið undir plasmabéttni-tímaferlinu (AUC) eykst ekki í réttu hlutfalli við skammt. Við ráðlagða skammta

eru ekki nein merki um uppsöfnun telmisartans sem hefur klíniska þýðingu. Plasmabéttni var hærri hjá konum en körlum án þess að það hafi þýðingu varðandi verkun.

Eftir gjöf til inntöku (og gjöf í bláæð) skilst telmisartan nær eingöngu út í hægðum og aðallega á óbreyttu formi. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi er <1% af skammti. Heildar plasmaúthreinsun (Cl_{tot}), er mikil (um 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðstreymi um lifur (um 1.500 ml/mín.).

Sérstakir hópar

Börn

Lyfjahvörf tveggja skammta af telmisartani voru metin sem undirmarkmið hjá sjúklingum með háþrýsting ($n = 57$) á aldrinum 6 til <18 ára eftir inntöku 1 mg/kg eða 2 mg/kg af telmisartani á fjögurra vikna meðferðartímabili. Markmið með rannsókn á lyfjahvörfum var að ákvarða jafnvægi (steady-state) telmisartans hjá börnum og unglingum og að rannsaka aldurstengdan mismun. Þó að rannsóknin hafi verið of lítil fyrir grundvallarmat á lyfjahvörfum hjá börnum yngri en 12 ára, eru niðurstöðurnar almennt í samræmi við niðurstöður hjá fullorðnum og staðfesta ólínulegt samband lyfjahvarfa telmisartans, sérstaklega fyrir C_{max} .

Kyn

Mismunur sást á plasmabéttni milli kynja en C_{max} er um 3 sinnum hærri hjá konum en hjá körlum og AUC um 2 sinnum stærra.

Aldraðir

Lyfjahvörf telmisartans eru eins hjá öldruðum og þeim sem eru yngri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi sást tvöföldun á þéttni í plasma. Hins vegar sást lægri plasmabéttni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem gengust undir himnuskilun. Telmisartan er mikið bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og ekki er hægt að fjarlægja það með himnuskilun. Helmingunartími brotthvarfs er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Í rannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi var aukning á heildaraðgengi (absolute bioavailability) upp í næstum 100%. Helmingunartími brotthvarfs er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á öryggi leiddu skammtar, sem gáfu samsvarandi útsetningu og sést á klínísku skammtabili, til lækunar á rauðkornagildum (rauðkornum, blóðrauða, blóðkornaskilum), breytinga á blóðrás í nýrum (hækkað þvagefni og kreatínín) sem og hækkunar kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum sást útvíkkun og visnun í nýrnápíplum. Einnig sást sköddun á magaslímhúð (fleiddur, sár eða bólga) hjá rottum og hundum. Hægt var að komast hjá þessum aukaverkunum sem tengjast lyfhrifum og eru þekktar úr forklínískum rannsóknum með bæði ACE- hemlum og angítótensín II blokkum, með því að gefa að auki saltvatnslausn til inntöku.

Hjá báðum dýrategundum sást aukin renínvirkni í plasma og stækkun (hypertrophy/hyperplasia) á nálægum frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells). Þessar breytingar, sem eru einkennandi fyrir lyf af flokki ACE-hemla og annarra angítótensín II blokka, virðast ekki hafa klínísku þýðingu.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram en við skammta telmisartans yfir eitrunarmörkum komu hins vegar fram áhrif á þroska afkvæmis eftir fæðingu eins og minni líkamspýngd og seinkun á opnun augna.

Engin merki voru um stökkbreytingar eða litningaskemmandi áhrif í *in vitro* rannsóknum og engin vísbending var um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Póvídón (K30)
Meglúmín
Natríumhýdroxíð
Laktósaeinhýdrat
Sorbitól (E420)
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC álpynna. Hver þynna inniheldur 7 eða 10 töflur.
Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 100 töflur í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. júní 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19 mars 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Tolura 80 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 299,7 mg af sorbitóli (E420) og 114 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

80 mg: hvítar til næstum hvítar, tvíkúptar, hylkisлага töflur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Háþrýstingur

Meðferð við háþrýstingi (essential hypertension) hjá fullorðnum.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

Til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma hjá fullorðnum með:

- staðfestan hjarta- og æðasjúkdóm vegna æðakölkunar og segamyndunar (saga um kransæðasjúkdóm slag eða útslagæðakvilla) eða
- sykursýki af tegund 2 með staðfestum skemmdum í marklíffærum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð háþrýstings

Venjulega hefur 40 mg skammtur einu sinni á dag tilætluð áhrif. Hjá sumum sjúklingum getur 20 mg skammtur þó nægt. Þegar æskilegur blóðþrýstingur næst ekki má auka telmisartanskammtinn í mest 80 mg einu sinni á dag. Einnig má nota telmisartan samtímis þvagræsilyfjum af flokki tíazíða svo sem hýdróklórtíazíði sem hefur reynst hafa samleggjandi áhrif á blóðþrýstingslækkandi verkun telmisartans. Þegar skammtaaukning er hugleidd skal hafa í huga að hámarks blóðþrýstingslækkandi áhrif nást venjulega fjórum til átta vikum eftir að meðferð hefst (sjá kafla 5.1).

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

Ráðlagður skammtur er 80 mg einu sinni á dag. Ekki er vitað hvort lægri skammtar en 80 mg af telmisartani eru virkir í að draga úr hjarta- og æðasjúkdómum.

Við upphaf meðferðar með telmisartani til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma er mælt með nákvæmu eftirliti með blóðþrýstingi og ef við á getur aðlögun skammta lyfja sem lækka blóðþrýsting verið nauðsynleg.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Takmörkuð reynsla hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum í blóðskilun er fyrirbyggjandi. Mælt er með minni upphafsskammti eða 20 mg hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4.). Ekki þarf að breyta skammti hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi.

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Tolura er ekki ætla til notkunar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta lifrastarfsemi ætti skammtur ekki að vera stærri en 40 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.4).

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá öldruðum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Tolura hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Fyrirbyggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagiöf

Telmisartan töflur eru til notkunar einu sinni á sólarhring. Töflurnar á að taka inn með vökva, með eða án matar.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Telmisartan á að geyma í lokaðri þynnunni vegna vökvadrægni taflnanna. Taka á töflurnar úr þynnupakkningunni stuttu fyrir notkun (sjá kafla 6.6).

Ekki má brjóta Tolura töflur og eru þær því ekki hentugar fyrir sjúklinga sem þurfa 20 mg skammt af telmisartani við meðhöndlum á háþrýstingi eða fyrir sjúklinga með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða eru í blóðskilunarmeðferð. Fyrir þessa sjúklinga er samsvarandi lyf sem inniheldur sama virka efni fánlegt.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6).
- Kvilli vegna þrengingar í gallvegum.
- Alvarlega skert lifrastarfsemi.

Ekki má nota Tolura samhliða lyfjum sem innihalda aliskiren hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi ($GFR < 60 \text{ ml/mín/1,73 m}^2$) (sjá kafla 4.5 og 5.1).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meðganga

Ekki skal hefja meðferð með angíótensín II blokkum á meðgöngu. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angíótensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angíótensín II blokkum og hefja meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef það á við (sjá kafla 4.3. og 4.6).

Skert lifrastarfsemi

Tolura á ekki að gefa sjúklingum með gallteppu, kvilla vegna þrengingar í gallvegum eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) þar sem brotthvarf telmisartans verður að mestu leyti í galli. Búast má við að lifrarúthreinsun telmisartans sé skert hjá þessum sjúklingum. Tolura á aðeins að nota með varúð hjá sjúklingum með vægt- til meðalskerta lifrarstarfsemi.

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með angíótensín II blokkum (sjá kafla 4.8). Þessir sjúklingar voru með kviðverki, ógleði, uppköst og niðurgang. Einkennin hurfu eftir að notkun angíótensín II blokka var hætt. Ef ofsabjúgur í görnum greinist skal hætta notkun telmisartans og hefja viðeigandi eftirlit þar til einkennin eru að fullu horfin.

Nýrnaæðaháþrýstingur

Aukin hætta er á alvarlegum lágþrýstingi og skertri nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með tvíhliða nýrnaslagæðaprengsli eða þrengsli í nýrnaslagæð í einu starfhæfu nýra ef þeir eru meðhöndlaðir með lyfjum sem hafa áhrif á renín-angíótensín-aldósterónkerfið.

Skert nýrnastarfsemi og nýrnaígræðsla

Þegar Tolura er notað handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, er mælt með reglulegum mælingum á kalíum- og kreatínínigildum í sermi. Engin reynsla er af gjöf Tolura handa sjúklingum sem nýlega hafa gengist undir nýrnaígræðslu.

Blóðþurrð í æðum

Lágþrýstingur með einkennum (symptomatic hypotension) getur komið fram, einkum eftir fyrsta skammt af Tolura, hjá sjúklingum sem hafa skert blóðrúmmál og/eða natríumskort eftir öflugra þvagræsandi meðferð, saltsnautt fæði, niðurgang eða uppköst. Slíkt ástand skal lagfæra áður en Tolura er gefið. Skert blóðrúmmál og/eða natríumskort skal lagfæra áður en Tolura er gefið.

Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu

Vísbendingar eru um að samhliðanotkun ACE-hemla, angíótensín II viðtakablokka eða aliskirens auki hættu á blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun). Tvöföld hömlun á renín-angíótensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angíótensín II viðtakablokkum eða aliskireni er þess vegna ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Ekki skal nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

Annað ástand þar sem renín-angíótensín-aldósterónkerfið er örvað

Hjá sjúklingum þar sem æðapán og nýrnastarfsemi er einkum háð virkni renín-angíótensín-aldósterónkerfisins (t.d. sjúklingar með alvarlega hjartabilun (congestive heart failure) eða undirliggjandi nýrnasjúkdóm, þar með talið nýrnaslagæðaprengsli) hefur meðhöndlun með lyfjum, sem hafa áhrif á þetta kerfi eins og telmisartan, verið tengd bráðum lágþrýstingi, blóðnituraukningu, þvagþurrð eða í mjög sjaldgæfum tilvikum bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Aldósterónheilkenni (primary aldosteronism)

Sjúklingar með aldósterónheilkenni munu almennt ekki svara háþrýstingslyfjum sem verka með því að hemja renín-angíótensínkerfið. Því er ekki mælt með notkun telmisartans.

Ósæðar- og míturlokuprengsli, hjartavöðvakvilli með þrengingum og hjartastækkun (obstructive hypertrophic cardiomyopathy)

Eins og með önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum, sem eru með ósæðar- eða míturlokuprengsli eða hjartavöðvakvilli með þrengingum og hjartastækkun.

Sykursýkissjúklingar sem eru á meðferð með insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum

Hjá þessum sjúklingum getur blóðsykurslækkun átt sér stað við meðferð með telmisartani. Þess vegna skal ihuga viðeigandi eftirlit með blóðsykri hjá þessum sjúklingum og nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta af insúlíni eða blóðsykurslækkandi lyfjum þar sem við á.

Blóðkalíumhækkun

Notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið getur valdið blóðkalíumhækkun. Hjá öldruðum, sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sykursýkissjúklingum, sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með öðrum lyfjum sem geta aukið kalíumpéttni og/eða sjúklingum með kvilla sem geta haft áhrif í þessu sambandi, getur blóðkalíumhækkun verið lífshættuleg. Aður en ihuguð er samhliða notkun lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið skal meta hlutfall ávinnings-áhættu.

Helstu áhættuþættir fyrir blóðkalíumhækkun, sem hafa skal í huga, eru:

- Sykursýki, skert nýrnastarfsemi, aldur (> 70 ára).
- Samhliða notkun með einu eða fleiri lyfjum sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið og/eða kalíumuppbót. Lyf eða lyfjaflokkar sem geta valdið blóðkalíumhækkun eru saltuppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II viðtakablokkar, bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) (þar með talið sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (ciclosporín eða takrólímus) og trímétóprím.
- Kvillar sem geta haft áhrif í þessu sambandi, einkum ofþornun, bráð ómeðhöndluð einkenni frá hjarta, efnaskiptablóðsýring, versnun á nýrnastarfsemi, skyndileg versnun á ástandi nýrna (t.d. smitsjúkdómar), frumurof (t.d. bráð blóðþurrð í útlim, rákvöðvalýsa, mikill áverki).

Nákvæmt eftirlit með kalíum í sermi hjá sjúklingum í áhættuhópi er ráðlagt (sjá kafla 4.5).

Sorbitól

Lyfið inniheldur 299,7 mg af sorbitoli í hverri töflu.

Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol skulu ekki taka inn/fá gefið lyfið.

Laktósi

Tolura töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka Tolura.

Mismunur vegna kynþáttar

Eins og sést hefur við notkun ACE-hemla (angiotensin converting enzyme inhibitors) eru telmisartan og aðrir angiótensín II blokkar greinilega minna virkir til lækkunar blóðþrýstings hjá fólki af svörtum kynstofni en öðrum, líklega vegna hærri tíðni lágra renín-gilda hjá svertingjum með háþrýsting.

Annað

Eins og á við um önnur blóðþrýstingslækkandi lyf, getur of mikil blóðþrýstingslækkun hjá sjúklingum með hjartakvilla með blóðþurrð eða hjarta- og æðasjúkdóm með blóðþurrð valdið hjartadrepi eða

heilablóðfalli.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Digoxín

Þegar telmisartan var gefið samhliða digoxíni, kom fram hækkun á miðgildum hámarksplasmaþéttni (49%) og lágmarksþéttni (20%) digoxíns. Þegar meðferð með telmisartani er hafin, aðlöguð eða stöðvuð skal hafa eftirlit með digoxínþéttni til að viðhalda þéttni innan meðferðarbils.

Eins og á við um önnur lyf sem virka á renín-angiótensín-aldósterón kerfið getur telmisartan valdið blóðkalíumhækkun (sjá kafla 4.4). Aukin hætta getur verið við samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem einnig geta valdið blóðkalíumhækkun (saltuppbót sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf, ACE-hemlar, angiótensín II viðtakablokkar, bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID, þar með talið sértækir COX-2 hemlar), heparín, ónæmisbælandi lyf (ciclosporín eða takrólímus) og trímétóprím).

Blóðkalíumhækkun er háð sameinuðum áhættuþáttum. Hættan er aukin þegar lyfið er notað ásamt þeim meðferðum sem nefndar eru hér að ofan. Hættan er sérstaklega mikil þegar samhliða eru notuð kalíumsparandi þvagræsilyf og þegar lyfið er notað samhliða saltuppbót sem inniheldur kalíum. Hættan er minni við samhliða notkun til dæmis ACE-hemla eða bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAID), að því tilskildu að varúðarreglum við notkun sé fylgt nákvæmlega.

Samhliða notkun sem ekki er ráðlögð

Kalíumsparandi þvagræsilyf eða kalíumuppbót

Angiótensín II blokkar eins og telmisartan draga úr kalíumtapi vegna þvagræsingar. Kalíumsparandi þvagræsilyf, t.d. spirónolactón, eplerenón, tríamteren eða amiloríð, kalíumuppbót eða saltuppbót sem inniheldur kalíum getur valdið marktækri hækkun á kalíum í sermi. Ef nota þarf þessi lyf samtímis vegna staðfests blóðkalíumtaps skal nota þau með varúð og gera tíðar mælingar á kalíum í sermi.

Lítíum

Tilkynnt hefur verið um afturkræfa hækkun á lítíumþéttni í sermi og eiturvekanir við samtímis gjöf lítíums og ACE-hemla og við samtímis gjöf angiótensín II blokka, þar á meðal telmisartan. Ef samhliða notkun þessara lyfja reynist nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast vandlega með lítíumgildum í sermi.

Samhliða notkun sem fylgjast þarf með

Bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID)

Bólgueyðandi gígtarlyf (þ.e. asetýlsalísýlsýra í bólgueyðandi skömmtum, COX-2 hemlar og ósértæk bólgueyðandi gígtarlyf) geta minnkað blóðþrýstingslækkandi verkun angiótensín II blokka. Hjá sumum sjúklingum með minnkaða nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingar með ofþornun eða aldraðir sjúklingar með minnkaða nýrnastarfsemi) getur samhliða notkun angiótensín II blokka og lyfja sem hamla cýcló-oxýgenasa valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun sem venjulega gengur til baka. Því skal nota þessar samsetningar með varúð, einkum hjá öldruðum. Sjúklingar skulu fá nægilegan vökva og íhuga skal eftirlit með nýrnastarfseminni eftir að samhliða meðferð er hafin og síðan með reglulega millibili.

Í einni rannsókn leiddi samhliða gjöf telmisartans og ramipríls til allt að 2,5 faldrar aukningar á AUC₀₋₂₄ og C_{max} fyrir ramipríl og ramiprílat. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Þvagræsilyf (tíazið eða mikilvirk þvagræsilyf (loop-diuretics))

Þegar meðferð með telmisartani er hafin getur undanfarandi meðferð með stórum skömmtum af þvagræsilyfjum eins og fúrósemíði (mikilvirkt þvagræsilyf) og hýdróklórtíazíði (tíazíð þvagræsilyf) valdið rúmmálsskerðingu og hættu á lágum blóðþrýstingi.

Taka þarf tillit til við samhliða meðferð

Önnur blóðþrýstingslækkandi lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans geta aukist við samhliða notkun annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Byggt á lyfjafræðilegum eiginleikum eftirtalinn lyfja má búast við að þau auki blóðþrýstingslækkandi áhrif allra blóðþrýstingslækkandi lyfja þar með talið telmisartans: Baklófen, amífofín. Enn fremur getur áfengi, barbitúröt, sterk verkja (narcotics) og þunglyndislyf aukið hættu á stöðubundnum lágþrýstingi.

Barksterar (almenn (systemic) notkun)

Minnkun á blóðþrýstingslækkandi verkun.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki er mælt með notkun angiotensín II blokka á fyrsta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.4). Ekki má nota angiotensín II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Tolura á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3).

Faraldsfræðileg gögn um hættuna á vansköpum af völdum ACE-hemla á fyrsta þriðjungi meðgöngu eru ekki fullnægjandi, hins vegar er ekki hægt að útiloka lítillega aukna áhættu. Engin faraldsfræðileg gögn eru til um áhættu við notkun angiotensín II blokka en búast má við að hún sé svipuð fyrir þennan lyfjaklokk. Sjúklingar sem ráðgera að verða barnshafandi skulu skipta yfir í aðra blóðþrýstingslækkandi meðferð þar sem sýnt hefur verið fram á öryggi á meðgöngu, nema nauðsynlegt sé talið að halda áfram meðferð með angiotensín II blokkum. Þegar þungun hefur verið staðfest skal tafarlaust hætta meðferð með angiotensín II blokkum og hefja annars konar blóðþrýstingslækkandi meðferð ef það á við.

Vitað er að notkun angiotensín II blokka á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu hefur skaðleg áhrif á fóstur (skert starfsemi nýrna, legvatnsbrestur, skert beinmyndun höfuðkúpu) og skaðleg áhrif á nýbura (nýrnabilun, lágþrýstingur, blóðkalíumhækkun). (Sjá kafla 5.3).

Mælt er með ómskoðun nýrna og höfuðkúpu ef angiotensín II blokkar hafa verið notaðir frá öðrum þriðjungi meðgöngu.

Fylgjast skal vel með hvort lágþrýstingur komi fram hjá ungbörnum mæðra sem notað hafa angiotensín II blokka (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Brjóstagiöf

Þar sem engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Tolura meðan á brjóstagiöf stendur, er ekki mælt með notkun Tolura hjá konum sem hafa barn á brjósti. Ákjósanlegra er að veita lyfjameðferð þar sem

nánari upplýsingar liggja fyrir varðandi öryggi notkunar meðan á brjóstagið stendur, sérstaklega þegar um nýbura eða fyrirbura er að ræða.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum komu ekki fram áhrif á frjósemi karl- og kvendýra af völdum Tolura.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur eða notkun véla skal þó hafa í huga að við meðferð við háþrýstingi eins og með Tolura getur stöku sinnum komið fram sundl eða slen.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Alvarlegar aukaverkanir eru m.a. bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur sem geta mjög sjaldan komið fyrir ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), og bráð nýrnabilun.

Heildartíðni aukaverkana sem greint er frá fyrir telmisartan var venjulega sambærileg við lyfleysu (41,4% á móti 43,9%) í samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tíðni aukaverkana var ekki skammtaháð og engin tengsl sáust við kyn, aldur eða kynþátt sjúklinganna. Upplýsingar um öryggi lyfsins hjá sjúklingum á meðferð til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma voru sambærilegar við það sem sást hjá sjúklingum með háþrýsting.

Upplýsingum um aukaverkanir sem taldar eru upp hér fyrir neðan hefur verið safnað saman úr klínískum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru við háþrýstingi og skráðum tilvikum eftir markaðssetningu. Upptalningin nær einnig til alvarlegra aukaverkana og aukaverkana sem leiddu til þess að einstaklingar hættu meðferð, í þremur klínískum langtímarannsóknum sem tóku til 21.642 sjúklinga, á meðferð með telmisartani til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma, og sem stóðu yfir í allt að sex ár.

Samantekt á aukaverkunum

Aukaverkunum er raðað eftir tíðni að viðtekinni venju samanber eftirfarandi:

Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Sjaldgæfar:

Mjög sjaldgæfar:

Þvagfærasýking þar með talin blöðrubólga, sýking í efri hluta öndunarfæra þar með talin kokbólga og skútabólga. Blóðsýking sem leitt getur til dauða¹.

Blóð og eitlar

Sjaldgæfar:

Mjög sjaldgæfar:

Blóðleysi

Eosíníklafjöld, blóðflagnafæð

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:

Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmi

Efnaskipti og næring

Sjaldgæfar:

Mjög sjaldgæfar:

Blóðkalíumhækkun

Blóðsykurslækkun (hjá sykursjúkum)

Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar:	Svefnleysi, þunglyndi
Mjög sjaldgæfar:	Kvíði
Taugakerfi	
Sjaldgæfar:	Yfirlið
Mjög sjaldgæfar:	Svefnhöfgi
Augu	
Mjög sjaldgæfar:	Sjóntruflanir
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar:	Svimi
Hjarta	
Sjaldgæfar:	Hægtaktur
Mjög sjaldgæfar:	Hraðtaktur
Æðar	
Sjaldgæfar:	Lágþrýstingur ² , stöðubundinn lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar:	Mæði, hósti
Koma örsjaldan fyrir:	Millilífssjúkdómur í lungum ⁴
Meltingarfæri	
Sjaldgæfar:	Kviðverkur, niðurgangur, meltingartruflun, vindgangur, uppköst
Mjög sjaldgæfar:	Munnþurrkur, magaóþægindi, bragðskynstruflun
Lifur og gall	
Mjög sjaldgæfar:	Óeðlileg lifrarástand/lifrarkvilli ³
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar:	Kláði, aukin svitamyndun, útbrot
Mjög sjaldgæfar:	Ofsabjúgur (einnig banvænn), exem, hörundsroði, ofsakláði, lyfjaútpot, eitrunarútpot
Stoðkerfi og stoðvefur	
Sjaldgæfar:	Bakverkur (t.d. settaugabólga), vöðvakrampar, vöðvaverkur,
Mjög sjaldgæfar:	Liðverkur, verkir í útlimum, verkir í sinum (einkenni lík sinabólgu)
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar:	Skert nýrnarástand, þar með talin bráð nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Sjaldgæfar:	Brjóstverkur, þróttleysi
Mjög sjaldgæfar:	Inflúensulík veikindi
Rannsóknaniðurstöður	
Sjaldgæfar:	Aukning á kreatíníni í blóði
Mjög sjaldgæfar:	Minnkun á blóðrauða, aukning á þvagsýru í blóði, aukning á lifrarsímum, hækkun á kreatínfosfókínasa í blóði

1,2,3,4: Varðandi frekari lýsingu sjá undirkafla „Lýsing á völdum aukaverkunum“

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðeitrun

*Í PROFESS rannsókninni kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmisartans miðað við lyfleysu. Þessi niðurstaða getur verið tilviljun eða tengd verkun sem er ekki enn þekkt (sjá einnig kafla 5.1).

Lágþrýstingur

Þessi aukaverkun var algeng hjá sjúklingum með blóðþrýsting sem náðst hefur stjórn á og voru á meðferð með telmisartani til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma til viðbótar við venjulega meðferð.

Óeðlileg lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdómar

Flest tilvik óeðlilegrar lifrarstarfsemi/lifrarsjúkdóma eftir markaðssetningu komu fram hjá japönskum sjúklingum. Japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessar aukaverkanir.

Millivefssjúkdómur í lungum

Greint hefur verið frá tilvikum um millivefssjúkdóms í lungum eftir markaðssetningu lyfsins þegar telmisartan hefur verið tekið inn samtímis. Samt sem áður hefur orsakasamband ekki verið staðfest.

Ofsabjúgur í görnum

Tilkynnt hefur verið um ofsabjúg í görnum eftir notkun angiotensín II blokka (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun hjá mönnum.

Einkenni

Helstu merki um ofskömmtnun telmisartans voru lágþrýstingur og hraðtaktur; hægtaktur, sundl, hækkan á kreatíníni í sermi og bráð nýrnabilun hafa einnig komið fram.

Meðferð

Ekki er hægt að fjarlægja telmisartan með blóðskilun. Fylgjast skal náið með sjúklingi og veita einkenna- og stuðningsmeðferð. Meðferð fer eftir þeim tíma sem liðið hefur síðan lyfið var tekið inn og hve einkenni eru alvarleg. Mælt er með því að framkalla uppköst og/eða framkvæma magaskolun. Við meðferð við ofskömmtnun getur verið gagnlegt að nota virk lyfjakol. Gera skal tíðar mælingar á söltum í sermi og kreatíníni. Lækki blóðþrýstingur skal láta sjúklinginn liggja á bakinu og gefa salta- og vökvauppbót strax.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Angiotensín II blokkar, óblandaðir, ATC-flokkur: C09CA07.

Verkunarháttur

Telmisartan, sem er virkt eftir inntöku, er sértækur angiotensín II viðtakablokki (tegund AT₁). Telmisartan skiptir út angiotensín II með mikilli sækni frá bindistað þess á AT₁-viðtakaundirflokki, en við hann er bundin hin þekkta verkun angiotensíns II. Telmisartan hefur ekki neina örvandi verkun

(partial agonist activity) við AT₁-viðtakann. Telmisartan binst sértækt við AT₁-viðtakann. Bindingin er langvarandi. Telmisartan sýnir ekki sækni í aðra viðtaka, þar á meðal AT₂ og aðra minna þekktu AT-viðtaka. Hlutverk þessara viðtaka er ekki þekkt og heldur ekki áhrif þeirra við hugsanlega oförvun af völdum angiotensíns II en þéttni þess eykst fyrir tilstilli telmisartans. Aldósteróngildi í plasma lækka vegna áhrifa telmisartans. Telmisartan hemur ekki renín í plasma manna né lokar jónagöngum. Telmisartan hemur ekki ACE (angiotensin converting enzyme) (kínasa II), ensímið sem umbrýtur einnig bradýkínín. Því er ekki búist við að það auki aukaverkanir sem verða fyrir tilstilli bradýkíníns.

Hjá mönnum kemur 80 mg skammtur af telmisartan nær alveg í veg fyrir blóðþrýstingshækkun af völdum angiotensíns II. Þessi hamlandi áhrif haldast í 24 klst. og eru mælanleg í allt að 48 klst.

Klínísk verkun og öryggi

Meðferð háþrýstings

Eftir gjöf fyrsta skammts af telmisartani koma blóðþrýstingslækkandi áhrif smám saman fram innan 3 klst. Hámarks blóðþrýstingslækkun næst venjulega 4 til 8 vikum eftir að meðferð hefst og helst við langtímameðferð.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif haldast stöðug í 24 klst. eftir lyfjagjöf og þar með talið eru síðustu 4 klst. fyrir næstu lyfjagjöf eins og hefur sést við sólarhrings blóðþrýstingsmælingu hjá sjúklingum. Þetta er staðfest í samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem hlutfall lágbéttni/háþéttni helst stöðugt yfir 80% eftir 40 mg og 80 mg skammta af telmisartani. Það er greinileg tilhneiging til fylgni skammts við þann tíma sem líður þar til upphafs slagbilsþrýstingur (SBP) næst aftur. Hvað þetta varðar eru upplýsingar um þanbilsþrýsting (DBP) mótsagnakenndar.

Hjá sjúklingum með háþrýsting lækkar telmisartan bæði slagbils- og þanbilsþrýsting án þess að hafa áhrif á þáls. Það hefur ekki verið skýrt ennþá hvaða hlutverki þvagræsandi og natríumræsandi eiginleikar lyfsins gegna varðandi blóðþrýstingslækkandi áhrif þess. Blóðþrýstingslækkandi áhrif telmisartans eru sambærileg við áhrif efna í öðrum flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja (staðfest í klínískum samanburðarrannsóknum með amlóðipíni, atenólóli, enalapríli, hýdróklórtíaziði og lisínopríli).

Þegar meðferð með telmisartani er skyndilega hætt breytist blóðþrýstingur smám saman í upphafleg gildi á nokkrum dögum án þess að fram komi viðbragðs háþrýstingur (rebound hypertension).

Þurr hósti kom marktækt sjaldnar fyrir hjá sjúklingum í meðferð með telmisartani en hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með ACE-hemlum í klínískum rannsóknum, þar sem beinn samanburður var gerður á þessum tveimur blóðþrýstingslækkandi meðferðum.

Til að fyrirbyggja hjarta- og æðasjúkdóma

ONTARGET rannsóknin (**ON**going Telmisartan Alone and in Combination with **Ramipril** Global Endpoint Trial) bar saman áhrif telmisartans, ramipríls og samsetningu telmisartans og ramipríls á hjarta- og æðasjúkdóma hjá 25.620 sjúklingum 55 ára og eldri með sögu um kransæðasjúkdóma, slag, skammvinna blóðþurrð í heila, útslagæðakvilla eða sykursýki af tegund 2 ásamt einkennum um skemmdir í marklíffærum (t.d. sjónukvilli, stækkun vinstri slegils, makró- eða míkroalbúmíníma) sem er hópur í áhættu á hjarta- og æðasjúkdómum.

Sjúklingum var slembiraðað í einn af þremur eftirfarandi meðferðarhópum: telmisartan 80 mg (n=8.542), ramipríl 10 mg (n=8.576) eða samsetningu telmisartans 80 mg og ramipríls 10 mg (n=8.502) og var þeim fylgt eftir í að meðaltali 4,5 ár.

Telmisartan sýndi svipuð áhrif og ramipríl við að lækka samsetta aðalendapunktinn sem samanstóð af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrepis sem ekki leiddi til dauða, slagi sem ekki leiddi til dauða eða sjúkrahúslegru vegna hjartabilunar. Tíðni aðalendapunktsins var svipuð hjá hópnum sem fékk telmisartan (16,7%) og hópnum sem fékk ramipríl (16,5%). Áhættuhlutfallið fyrir telmisartan á móti ramipríli var 1.01 (97,5% CI 0,93 - 1,10, p (jafngildi) = 0,0019 við skekkjumörk 1,13). Hlutfall dánartíðni af öllum orsökum var 11,6% hjá sjúklingum á meðferð með telmisartani og 11,8% hjá

sjúklingum á meðferð með ramipríli.

Telmissartan hafði svipuð áhrif og ramipríl á fyrirfram skilgreinda aukaendapunkturinn sem samanstóð af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slagi sem ekki leiddi til dauða [0,99 (97,5% CI 0,90 - 1,08), p (jafngildi) = 0,0004], aðalendapunkturinn í viðmiðunarrannsókninni HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), sem skoðaði áhrif ramipríls borið saman við lyfleysu.

TRANSCEND slembiraðaði sjúklingum sem ekki þöldu ACE hemla með að öðru leyti svipuð viðmið við innskráningu eins og ONTARGET, á telmissartan 80 mg ($n=2.954$) eða lyfleysu ($n=2.972$), bæði gefin til viðbótar við venjulega meðferð. Meðaltímalengd eftirfylgni var 4 ár og 8 mánuðir. Enginn tölfraðilega marktækur munur sást á tíðni samsetta aðalendapunktsins (dauði vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða, slag sem ekki leiddi til dauða eða sjúkrahúslega vegna hjartabilunar) [15,7% hjá telmissartan hópnum og 17,0% hjá lyfleysu hópnum með áhættuhlutfalli 0,92 (95% CI 0,81-1,05, $p=0,22$)]. Sýnt var fram á ávinning af notkun telmissartans miðað við lyfleysu í fyrirfram skilgreinda aukaendapunktinum sem samanstóð af dauða vegna hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slags sem ekki leiddi til dauða [0,87 (95% CI 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)]. Ekki var sýnt fram á ávinning hvað varðar dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma (áhættuhlutfall 1,03, 95% CI 0,85 - 1,24).

Sjaldnar var greint frá hósta og ofsabjúg hjá sjúklingum á meðferð með telmissartani en hjá sjúklingum á meðferð með ramipríli, aftur á móti var oftast greint frá lágþrýstingi við meðferð með telmissartani.

Samsetning telmissartans og ramipríls hafði ekki í för með sér meiri ávinning en ramipríl eða telmissartan eitt sér. Dánartíðni vegna hjarta- og æðasjúkdóma og dánartíðni af öllum orsökum var hærri við notkun samsetningarinnar. Til viðbótar var marktækt aukin tíðni blóðkalíumhækkunar, nýrnabilunar, lágþrýstings og yfirliða hjá hópnum sem fékk samsetninguna. Þess vegna er notkun samsetningar telmissartans og ramipríls ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingahópi.

Í PROfESS rannsókninni (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) hjá sjúklingum 50 ára og eldri, sem nýlega höfðu fengið heilablóðfall, kom fram aukin tíðni blóðsýkinga við notkun telmissartans miðað við lyfleysu, 0,70% samanborið við 0,49% [RR 1,43 (95% öryggisbil 1,00 – 2,06)]. Tíðni blóðsýkinga sem leiddu til dauða jókst hjá sjúklingum sem fengu telmissartan (0,33%) samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (0,16%) [RR 2,07 (95% öryggisbil 1,14 – 3,76)]. Aukin tíðni blóðsýkinga sem komu fram í tengslum við notkun telmissartans getur verið tilviljun eða tengst verkun sem er ekki enn þekkt.

Í tveimur stórum slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, ONTARGET (ONgoing Telmissartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) og VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) var samsett meðferð með ACE-hemli og angíótensín II viðtakablokka rannsökuð.

ONTARGET rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sögu um hjarta- og æðasjúkdóm eða sjúkdóm í heilaæðum, eða sykursýki af tegund 2 ásamt vísbendingum um skemmdir í marklíffæri.

VA NEPHRON-D rannsóknin var gerð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og nýrnakvilla vegna sykursýki.

Þessar rannsóknir sýndu engan marktækan ávinning af meðferð hvað varðar nýru og/eða hjarta- og æðakerfi eða dánartíðni en á hinn bóginn kom fram aukin hættu á blóðkalíumhækkun, bráðum nýrnaskaða og/eða lágþrýstingi samanborið við einlyfjameðferð.

Vegna líkra lyfhrifa þessara lyfja eiga þessar niðurstöður einnig við aðra ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka.

Þess vegna skal ekki nota ACE-hemla og angíótensín II viðtakablokka samhliða hjá sjúklingum með nýrnakvilla vegna sykursýki.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) rannsóknin var hönnuð til að kanna ávinning af því að bæta aliskireni við hefðbundna meðferð með ACE-hemli eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og langvinnan nýrnasjúkdóm, hjarta- og æðasjúkdóm eða hvort tveggja. Rannsóknin var stöðvuð snemma vegna aukinnar hættu á aukaverkunum. Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms og heilablóðfall voru

algengari hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu og oftár var tilkynnt um aukaverkanir og þær alvarlegu aukaverkanir sem sérstaklega var fylgst með (blóðkalíumhækkun, lágþrýstingur og vanstarfsemi nýrna) hjá hópnum sem fékk aliskiren en hjá hópnum sem fékk lyfleysu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun telmisartan hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Blóðþrýstingslækkandi verkun tveggja skammta af telmisartani var metin hjá 76 sjúklingum sem voru með háþrýsting og voru mikið yfir kjörþyngd. Sjúklingarnir voru á aldrinum 6 til <18 ára (líkamsþyngd ≥ 20 kg og ≤ 120 kg, meðalþyngd 74,6 kg) og fengu 1 mg/kg (n = 29 meðhöndlaðir) eða 2 mg/kg (n = 31 meðhöndlaðir) af telmisartani á fjögurra vikna meðferðartímabili. Ekki var rannsakað hvort um afleiddan (secondary) háþrýsting væri að ræða. Skammtarnir sem voru notaðir hjá sumum sjúklingum í rannsókninni voru stærri en ráðlagður skammtur til meðferðar við háþrýsting hjá fullorðnum, en þeir náðu sólarhringsskammti sem jafngildi 160 mg sem hefur verið rannsakaður hjá fullorðnum. Eftir aðlögun vegna áhrifa aldurshóps voru meðalbreytingar á slagbilsþrýstingi frá upphafsgildi (meginmarkmið) -14,5 (1,7) mmHg hjá hópnum sem fékk 2 mg/kg af telmisartani, -9,7 (1,7) mmHg hjá hópnum sem fékk 1 mg/kg af telmisartani og -6,0 (2,4) hjá hópnum sem fékk lyfleysu. Eftir aðlögun voru breytingar á þanbilsþrýstingi frá upphafsgildi -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg og -3,5 (2,1) mmHg, talið upp í sömu röð. Breytingin var skammtaháð. Niðurstöður þessarar rannsóknar varðandi öryggi hjá sjúklingum á aldrinum 6 til <18 ára virðast almennt svipaðar og hjá fullorðnum. Ekki var lagt mat á öryggi langtímameðferðar með telmisartani hjá börnum og unglingum. Fjölgun eósíníflka sem greint var frá hjá þessum hópi sjúklinga hefur ekki verið skráð hjá fullorðnum. Klínískt mikilvægi og þýðing þess er ekki þekkt. Á grundvelli þessara klínísku upplýsinga er ekki hægt að draga ályktun um verkun og öryggi telmisartans hjá börnum með háþrýsting.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Telmisartan frásogast hratt, en það magn sem frásogast getur verið breytilegt. Meðalgildi nýtingar (absolute bioavailability) telmisartans er um 50%. Þegar telmisartan er tekið inn með máltíð minnkar flatarmál undir plasmabéttu-tímaferli ($AUC_{0-\infty}$) fyrir telmisartan um 6% (40 mg skammtur) til um 19% (160 mg skammtur). 3 klst. eftir inntöku er plasmabéttu sú sama hvort sem telmisartan er tekið fastandi eða með fæðu.

Línulegt/ólínulegt samband

Þessi litla minnkun í AUC er ekki talin minnka verkun lyfsins. Ekki er línulegt samband milli skammta og plasmagilda. C_{max} eykst og í minna mæli AUC, ekki í réttu hlutfalli við skammta stærri en 40 mg.

Dreifing

Telmisartan er í miklum mæli bundið plasmapróteinum (>99,5%), aðallega albúmini og alfa-1 sýru glýkópróteini. Meðaltal dreifingarrúmmáls (apparent volume of distribution) við jafnvægi (V_{dss}) er um 500 l.

Umbrot

Telmisartan umbrotnar með samtengingu upprunalega efnisins við glúkúróníð. Lyfhrif hafa ekki sést af völdum samtengda efnisins.

Brotthvarf

Brotthvarf telmisartans einkennist af tveggja veldisstiga (biexponential) lyfjahlvörfum með lokahelmingunartíma brotthvarfs >20 klst. Hámarks plasmabéttu (C_{max}) og í minna mæli flatarmálið undir plasmabéttu-tímaferlinu (AUC) eykst ekki í réttu hlutfalli við skammt. Við ráðlagða skammta eru ekki nein merki um uppsöfnun telmisartans sem hefur klínísku þýðingu. Plasmabéttu var hærri hjá konum en körlum án þess að það hafi þýðingu varðandi verkun.

Eftir gjöf til inntöku (og gjöf í bláæð) skilst telmisartan nær eingöngu út í hægðum og aðallega á óbreyttu formi. Uppsafnaður útskilnaður í þvagi er <1% af skammti. Heildar plasmaúthreinsun (Cl_{tot}), er mikil (um 1.000 ml/mín.) samanborið við blóðstreymi um lifur (um 1.500 ml/mín.).

Sérstakir hópar

Börn

Lyfjahlvörf tveggja skammta af telmisartani voru metin sem undirmarkmið hjá sjúklingum með háþrýsting ($n = 57$) á aldrinum 6 til <18 ára eftir inntöku 1 mg/kg eða 2 mg/kg af telmisartani á fjögurra vikna meðferðartímabili. Markmið með rannsókn á lyfjahlvörfum var að ákvarða jafnvægi (steady-state) telmisartans hjá börnum og unglingum og að rannsaka aldurstengdan mismun. Þó að rannsóknin hafi verið of lítil fyrir grundvallarmát á lyfjahlvörfum hjá börnum yngri en 12 ára, eru niðurstöðurnar almennt í samræmi við niðurstöður hjá fullorðnum og staðfesta ólínulegt samband lyfjahlvarfa telmisartans, sérstaklega fyrir C_{max} .

Kyn

Mismunur sást á plasmabéttni milli kynja en C_{max} er um 3 sinnum hærra hjá konum en hjá körlum og AUC um 2 sinnum stærra.

Aldraðir

Lyfjahlvörf telmisartans eru eins hjá öldruðum og þeim sem eru yngri en 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi og alvarlega skerta nýrnastarfsemi sást tvöföldun á þéttni í plasma. Hins vegar sást lægri plasmabéttni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem gengust undir himnuskilun. Telmisartan er mikið bundið plasmapróteinum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og ekki er hægt að fjarlægja það með himnuskilun. Helmingunartími brotthvarfs er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Í rannsóknum á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi var aukning á heildaraðgengi (absolute bioavailability) upp í næstum 100%. Helmingunartími brotthvarfs er óbreyttur hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á öryggi leiddu skammtar, sem gáfu samsvarandi útsetningu og sést á klínísku skammtabili, til lækkunar á rauðkornagildum (rauðkornum, blóðrauða, blóðkornaskilum), breytinga á blóðrás í nýrum (hækkað þvagefni og kreatínín) sem og hækkunar kalíums í sermi hjá dýrum með eðlilegan blóðþrýsting. Hjá hundum sást útvíkkun og visnun í nýrnápíplum. Einnig sást sköddun á magaslímhúð (fleður, sár eða bólga) hjá rottum og hundum. Hægt var að komast hjá þessum aukaverkunum sem tengjast lyfhrifum og eru þekktar úr forklínískum rannsóknum með bæði ACE- hemlum og angítótensín II blokkum, með því að gefa að auki saltvatnslausn til inntöku.

Hjá báðum dýrategundum sást aukin renínvirkni í plasma og stækkun (hypertrophy/hyperplasia) á nálægum frumum við gaukulfrumur (juxtaglomerular cells). Þessar breytingar, sem eru einkennandi fyrir lyf af flokki ACE-hemla og annarra angítótensín II blokka, virðast ekki hafa klínísku þýðingu.

Engar skýrar vísbendingar um vansköpunarvaldandi áhrif komu fram en við skammta telmisartans yfir eitrunarmörkum komu hins vegar fram áhrif á þroska afkvæmis eftir fæðingu eins og minni líkamsþyngd og seinkun á opnun augna.

Engin merki voru um stökkbreytingar eða litningaskemmandi áhrif í *in vitro* rannsóknum og engin vísbending var um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Póvídón (K30)
Meglúmín
Natríumhýdroxíð
Laktósaeinhýdrat
Sorbitól (E420)
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC álþynna. Hver þynna inniheldur 7 eða 10 töflur.
Pakkningastærðir: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 100 töflur í öskju.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. júní 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19 mars 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisföng framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tolura 40 mg töflur

telmisartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 40 mg telmisartan.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeynhýdrat og sorbitól (E420).

Lesið fylgiseðilinn fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

tafla

14 töflur

28 töflur

30 töflur

56 töflur

84 töflur

90 töflur

98 töflur

100 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

14 töflur: EU/1/10/632/008

28 töflur: EU/1/10/632/009

30 töflur: EU/1/10/632/010

56 töflur: EU/1/10/632/011

84 töflur: EU/1/10/632/012

90 töflur: EU/1/10/632/013

98 töflur: EU/1/10/632/014

100 töflur: EU/1/10/632/023

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tolura 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC

SN

NN>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR/OPA/ál/PVC ál
--

1. HEITI LYFS

Tolura 40 mg töflur

telmisartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MIÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Tolura 80 mg töflur

telmisartan

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 80 mg telmisartan.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósaeynhýdrat og sorbitól (E420).

Lesið fylgiseðilinn fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

tafla

14 töflur

28 töflur

30 töflur

56 töflur

84 töflur

90 töflur

98 töflur

100 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

14 töflur: EU/1/10/632/015

28 töflur: EU/1/10/632/016

30 töflur: EU/1/10/632/017

56 töflur: EU/1/10/632/018

84 töflur: EU/1/10/632/019

90 töflur: EU/1/10/632/020

98 töflur: EU/1/10/632/021

100 töflur: EU/1/10/632/024

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Tolura 80 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

<PC

SN

NN>

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR/OPA/ál/PVC ál

1. HEITI LYFS

Tolura 80 mg töflur

telmisartan

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

KRKA

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Aðeins á þynnum sem innihalda 7 töflur

MÁN

ÞRI

MIÐ

FIM

FÖS

LAU

SUN

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tolura 40 mg töflur

telmisartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tolura og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tolura
3. Hvernig nota á Tolura
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tolura
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tolura og við hverju það er notað

Tolura tilheyrir flokki lyfja sem kallast angíótensín II viðtakablokkar. Angíótensín II er efni sem er framleitt í líkamanum og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Tolura hemur áhrif angíótensíns II og slakar á blóðæðum og við það lækkar blóðþrýstingurinn.

Tolura er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting hjá fullorðnum sem ekki orsakast af neinum öðrum sjúkdómi.

Hár blóðþrýstingur getur, ef hann er ekki meðhöndlaður, valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og getur þetta í sumum tilvikum leitt til hjartaáfalls, hjarta- eða nýrnabilunar, heilablæðingar eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrr en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

Tolura er einnig notað til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma (þ.e. hjartaáfall eða slag) hjá fullorðnum sem eru í áhættu vegna þess að blóðflæði til hjarta eða fóta er minnkað eða hindrað, eða sem hafa fengið slag eða hafa sykursýki sem fylgir mikil áhætta. Læknirinn mun segja þér ef þú ert í mikilli áhættu gagnvart slíkum sjúkdómum.

2. Áður en byrjað er að taka Tolura

Ekki má nota Tolura

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Tolura snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu.)
- ef þú ert með alvarleg lifrарvandamál eins og gallteppu eða gallstíflu (vandkvæði við losun galla úr lifur og gallblöðru) eða aðra alvarlega lifrarsjúkdóma.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Tolura.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú hefur eða hefur einhvern tíma haft eitthvað af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaþrenging (þrenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngildi (uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur, getur komið fram við vökvaskort eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Tolura:

- ef þú ert að nota digoxín.
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.

Leitaðu ráða hjá lækningum ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur Tolura. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka Tolura.

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Tolura snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Tolura.

Tolura getur haft minni áhrif til lækkunar á blóðþrýstingi hjá sjúklingum af svarta kynstofninum.

Hugsanlegt er að læknirinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Tolura“.

Börn og unglingar

Notkun Tolura hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Tolura

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir samtímis Tolura:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur), ACE hemlar, angíótensín II viðtakablokkar, bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID t.d. acetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cíklósporín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Þvagræsilyf (vatnslosandi töflur) geta, sérstaklega ef þau eru tekin í stórum skömmtum með Tolura, valdið miklu vökvatapi og lágum blóðþrýstingi.
- Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Tolura“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

- Digoxín.

Verkun Tolura getur minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID t.d. acetylsalicylsýru eða íbuprofén) eða barkstera.

Tolura getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru til meðferðar við háþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baklófen, amífofótín). Enn fremur geta áfengi, barbitúröt, sterk verkjalyf (narcotics) og þunglyndslyf aukið hættu á lágu blóðþrýstingi. Þú gætir fundið fyrir þessu sem sundli þegar staðið er upp. Þú skalt ráðfæra þig við lækinn ef aðlaga þarf skammt hins lyfsins meðan þú notar Tolura.

Meðganga og brjóstagið

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Tolura áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú sért þunguð og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Tolura. Ekki er mælt með notkun Tolura snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagið

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Tolura hjá mæðrum sem eru með börn sín á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir svima eða þreytu eftir töku Tolura. Finnir þú fyrir svima eða þreytu skaltu ekki aka eða nota vélar.

Tolura inniheldur laktósa og sorbitól (E420)

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur 149,8 mg af sorbitoli í hverri töflu. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Tolura

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Tolura er ein tafla daglega. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taka má Tolura með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk. Mikilvægt er að taka Tolura á hverjum degi þar til læknirinn ráðleggur annað. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Tolura of mikil eða lítil.

Til meðferðar á háum blóðþrýstingi fyrir flesta sjúklinga er venjulegur skammtur af Tolura til að hafa stjórn á blóðþrýstingi í 24 klst. ein 40 mg tafla einu sinni á dag. Læknirinn gæti hins vegar ráðlagt lægri skammt, 20 mg eða hærri skammt, 80 mg. Ekki má brjóta Tolura töflur og eru þær því ekki hentugar fyrir sjúklinga sem þurfa 20 mg skammt af telmisartani. Fyrir þessa sjúklinga er samsvarandi lyf sem inniheldur sama virka efni fáanlegt. Auk þess er hægt að nota Tolura samtímis þvagræsilyfi (vatnslosandi töflur) svo sem hýdróklórtíazíði sem hefur reynst auka blóðþrýstingslækkandi áhrif Tolura enn frekar.

Til að fækka hjarta- og æðasjúkdómum er venjulegur skammtur af Tolura ein 80 mg tafla einu sinni á

dag. Við upphaf fyrirbyggjandi meðferðar með Tolura 80 mg á að mæla blóðþrýsting oft.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku.

Ef gleymist að taka Tolura

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur. Taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn daginn, er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á** að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar:

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking* (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum), skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð (ofsabjúgur); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar.

Mögulegar aukaverkanir af völdum Tolura:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

Lágþrýstingur hjá sjúklingum á fyrirbyggjandi meðferð við hjarta- og æðasjúkdómum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Þvagfærasýkingar, sýkingar í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvef), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, erfiðleikar við að sofna, depurð (þunglyndi), yfirlið, svimi, hægur hjartsláttur, lágþrýstingur hjá sjúklingum á meðferð við háþrýstingi, stöðubundinn lágþrýstingur (svimi þegar staðið er upp), mæði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, vindgangur, uppköst, kláði, aukin svitamyndun, lyfjaútbrot, bakverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, skert nýrnastarfsemi þar með talið bráð nýrnabilun, brjóstverkur, slappleiki og aukning á kreatíníni í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Blóðsýking* (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum sem getur leitt til dauða), eosíníklafjöld (aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum), blóðflagnafæð, alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykurs (hjá sykursjúkum), kvíðatilfinning, svefnhöfði, sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, munnþurrkur, magaþægindi, truflun á bragðskyni, óeðlileg lifrarstarfsemi (japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun), ofsabjúgur sem getur verið banvænn (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð sem einnig getur leitt til dauða), exem (húðkvilli), hörundsroði, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, liðverkir, verkir í útlimum, verkir í sinum, flensulík einkenni, minnkun á blóðrauða (prótein í blóði), aukning á þvagsýru, aukning á lifrarsímum eða kreatín fosfókínasa í blóði.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum):

Vaxandi örvefsmyndun í lungnavef (millivefssjúkdómur í lungum)**.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi hefur komið fyrir við notkun skyldra lyfja.

*Þetta getur verið tilviljun eða tengt verkun sem ekki er enn þekkt.

**Greint hefur verið frá tilvikum um vaxandi örvefsmyndun í lungnavef við inntöku telmisartans. Samt sem áður er ekki vitað hvort telmisartan var þess valdandi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tolura

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tolura inniheldur

- Virka innihaldsefnið er telmisartan. Hver tafla inniheldur 40 mg af telmisartani.
- Önnur innihaldsefni eru póvídón, meglúmín, natríumhýdroxíð, laktósaeinhýdrat, sorbitól (E420) og magnesíumsterat. Sjá kafla 2: „Tolura inniheldur laktósa og sorbitól (E420).“

Lýsing á útliti Tolura og pakkningastærðir

Tolura 40 mg töflur eru hvítar til næstum hvítar, tvíkúptar, sporöskjulaga töflur.

Tolura fæst í þynnupakkningum sem innihalda 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ
Τηλ: + 30 2100101613

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

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

Hrvatska
KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 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
K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija
KRKA Latvija SIA

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tel: + 371 6 733 86 10

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Tolura 80 mg töflur

telmisartan

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tolura og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tolura
3. Hvernig nota á Tolura
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tolura
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tolura og við hverju það er notað

Tolura tilheyrir flokki lyfja sem kallast angíótensín II viðtakablokkar. Angíótensín II er efni sem er framleitt í líkamanum og veldur æðasamdrætti og þannig hækkun blóðþrýstings. Tolura hemur áhrif angíótensíns II og slakar á blóðæðum og við það lækkar blóðþrýstingurinn.

Tolura er notað til að meðhöndla háan blóðþrýsting hjá fullorðnum sem ekki orsakast af neinum öðrum sjúkdómi.

Hár blóðþrýstingur getur, ef hann er ekki meðhöndlaður, valdið skemmdum á slagæðum í ýmsum líffærum og getur þetta í sumum tilvikum leitt til hjartaáfalls, hjarta- eða nýrnabilunar, heilablæðingar eða blindu. Venjulega finnast engin einkenni um hækkaðan blóðþrýsting fyrr en skemmd hefur komið fram. Því er nauðsynlegt að mæla blóðþrýsting reglulega til að sjá hvort hann er innan eðlilegra marka.

Tolura er einnig notað til að fækka tilvikum hjarta- og æðasjúkdóma (þ.e. hjartaáfall eða slag) hjá fullorðnum sem eru í áhættu vegna þess að blóðflæði til hjarta eða fóta er minnkað eða hindrað, eða sem hafa fengið slag eða hafa sykursýki sem fylgir mikil áhætta. Læknirinn mun segja þér ef þú ert í mikilli áhættu gagnvart slíkum sjúkdómum.

2. Áður en byrjað er að nota Tolura

Ekki má taka Tolura

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir telmisartani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- eftir þriðja mánuð meðgöngu. (Einnig er betra að forðast notkun Tolura snemma á meðgöngu – sjá kaflann um meðgöngu.)
- ef þú ert með alvarleg lifrarvandamál eins og gallteppu eða gallstíflu (vandkvæði við losun galla úr lifur og gallblöðru) eða aðra alvarlega lifrarsjúkdóma.
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfi sem inniheldur aliskiren.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ráðfæra þig við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Tolura.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækinn vita ef þú hefur eða hefur einhvern tíma haft eitthvað af eftirtöldum sjúkdómum eða kvillum:

- Nýrnasjúkdómur eða ígrætt nýra.
- Nýrnaslagæðaþrenging (þrenging slagæða í öðru eða báðum nýrum).
- Lifrarsjúkdómur.
- Hjartakvilli.
- Hækkuð aldósteróngildi (uppsöfnun á vatni og salti í líkamanum ásamt ójafnvægi á ýmsum blóðsöltum).
- Lágur blóðþrýstingur, getur komið fram við vökvaskort eða skort á söltum vegna þvagræsandi meðferðar (vatnslosandi töflur), saltsnauðs fæðis, niðurgangs eða uppkasta.
- Hækkað kalíum í blóði.
- Sykursýki.

Láttu lækinn vita áður en þú notar Tolura:

- ef þú ert að nota digoxín.
- ef þú notar eitthvert af eftirtöldum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE-hemil (til dæmis enalapríl, lisinopríl, ramipríl) sérstaklega ef þú ert með nýrnakvilla sem tengjast sykursýki.
 - aliskiren.

Leitaðu ráða hjá lækningum ef þú færð kviðverk, ógleði, uppköst eða niðurgang eftir að þú tekur Tolura. Læknirinn mun taka ákvörðun um frekari meðferð. Ekki hætta sjálf/-ur að taka Tolura.

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Ekki er mælt með notkun Tolura snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið (sjá kaflann um meðgöngu).

Ef þú átt að gangast undir skurðaðgerð eða svæfingu skaltu láta lækinn vita að þú sért að taka Tolura.

Tolura getur haft minni áhrif til lækkunar á blóðþrýstingi hjá sjúklingum af svarta kynstofninum.

Hugsanlegt er að læknirinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Tolura“.

Börn og unglingar

Notkun Tolura hjá börnum og unglingum að 18 ára aldri er ekki ráðlögð.

Notkun annarra lyfja samhliða Tolura

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum þeirra lyfja eða gera aðrar varúðarráðstafanir. Í sumum tilvikum gætir þú þurft að hætta töku einhverra lyfja. Þetta á sérstaklega við um notkun lyfjanna sem talin eru upp hér á eftir samtímis Tolura:

- Lyf sem innihalda litíum til meðhöndlunar á sumum tegundum þunglyndis.
- Lyf sem geta hækkað styrk kalíums í blóði eins og saltlíki sem inniheldur kalíum, kalíumsparandi þvagræsilyf (sumar vatnslosandi töflur), ACE hemlar, angíótensín II viðtakablokkar, bólgueyðandi gígtarlyf (NSAID t.d. acetýlsalicýlsýra eða íbúprófen), heparín, ónæmisbælandi lyf (t.d. cíklósporín eða takrólímus) og sýklalyfið trímétóprím.
- Þvagræsilyf (vatnslosandi töflur) geta, sérstaklega ef þau eru tekin í stórum skömmtum með Tolura, valdið miklu vökvatapi og lágum blóðþrýstingi.
- Ef þú notar ACE-hemil eða aliskiren (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Tolura“ og „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

- Digoxín.

Verkun Tolura getur minnkað ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID t.d. acetylsalicylsýru eða íbuprofén) eða barkstera.

Tolura getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra lyfja sem notuð eru til meðferðar við háþrýstingi eða lyfja sem gætu lækkað blóðþrýsting (t.d. baklófen, amífstín). Enn fremur geta áfengi, barbitúröt, sterk verkjalyf (narcotics) og þunglyndslyf aukið hættu á lágu blóðþrýstingi. Þú gætir fundið fyrir þessu sem sundli þegar staðið er upp. Þú skalt ráðfæra þig við lækinn ef aðlaga þarf skammt hins lyfsins meðan þú notar Tolura.

Meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Láttu lækinn vita ef þig grunar að þú sért (eða gætir orðið) barnshafandi. Læknirinn mun yfirleitt mæla með því að þú hættir að taka Tolura áður en þú verður þunguð eða um leið og þú veist að þú sért þunguð og ráðleggur þér að taka annað lyf í stað Tolura. Ekki er mælt með notkun Tolura snemma á meðgöngu og það má alls ekki taka þegar liðnir eru meira en 3 mánuðir af meðgöngunni þar sem notkun lyfsins á þeim tíma getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið.

Brjóstagjöf

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert að hefja brjóstagjöf. Ekki er mælt með notkun Tolura hjá mæðrum sem eru með börn sín á brjósti og læknirinn gæti valið aðra meðferð fyrir þig ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða hefur fæðst fyrir tímann.

Akstur og notkun véla

Sumir finna fyrir svima eða þreytu eftir töku Tolura. Finnir þú fyrir svima eða þreytu skaltu ekki aka eða nota vélar.

Tolura inniheldur laktósa og sorbitól (E420)

Ef læknir hefur staðfest að þú hafir óþol fyrir ákveðnum tegundum af sykrum, skaltu hafa samband við lækinn áður en þú notar lyfið.

Lyfið inniheldur 299,7 mg af sorbitóli í hverri töflu. Sorbitól breytist í fruktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt fruktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður fruktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

3. Hvernig nota á Tolura

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Tolura er ein tafla daglega. Reyndu að taka töfluna á sama tíma á hverjum degi. Taka má Tolura með eða án matar. Gleypa skal töflurnar með vatni eða öðrum óáfengum drykk. Mikilvægt er að taka Tolura á hverjum degi þar til læknirinn ráðleggur annað. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Tolura of mikil eða lítil.

Til meðferðar á háum blóðþrýstingi fyrir flesta sjúklinga er venjulegur skammtur af Tolura til að hafa stjórn á blóðþrýstingi í 24 klst. ein 40 mg tafla einu sinni á dag. Læknirinn gæti hins vegar ráðlagt lægri skammt, 20 mg eða hærri skammt, 80 mg. Ekki má brjóta Tolura töflur og eru þær því ekki hentugar fyrir sjúklinga sem þurfa 20 mg skammt af telmisartani. Fyrir þessa sjúklinga er samsvarandi lyf sem inniheldur sama virka efni fáanlegt. Auk þess er hægt að nota Tolura samtímis þvagræsilyfi (vatnslosandi töflur) svo sem hýdróklórtíazíði sem hefur reynst auka blóðþrýstingslækkandi áhrif Tolura enn frekar.

Til að fækka hjarta- og æðasjúkdómum er venjulegur skammtur af Tolura ein 80 mg tafla einu sinni á dag. Við upphaf fyrirbyggjandi meðferðar með Tolura 80 mg á að mæla blóðþrýsting oft.

Ef þú átt við lifrarvandamál að stríða á venjulegur skammtur ekki að vera stærri en 40 mg einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of margar töflur eru teknar inn af vangá á strax að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða næstu bráðamóttöku.

Ef gleymist að taka Tolura

Ef gleymist að taka lyfið skaltu ekki hafa áhyggjur. Taktu lyfið um leið og þú manst eftir því og haltu síðan áfram eins og áður. Ef gleymist að taka töflu einn daginn, er venjulegur skammtur tekinn næsta dag. **Ekki á** að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar og þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar:

Leitaðu tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum:

Blóðsýking* (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum), skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð (ofsabjúgur); þessar aukaverkanir eru mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum) en afar alvarlegar og skulu sjúklingar hætta að taka lyfið og leita tafarlaust til læknisins. Þessar aukaverkanir geta orðið banvænar ef þær eru ekki meðhöndlaðar.

Mögulegar aukaverkanir af völdum Tolura:

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum):

Lágþrýstingur hjá sjúklingum á fyrirbyggjandi meðferð við hjarta- og æðasjúkdómum.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum):

Þvagfærasýkingar, sýkingar í efri hluta öndunarfæra (t.d. hálsbólga, skútabólga, kvef), skortur á rauðum blóðkornum (blóðleysi), blóðkalíumhækkun, erfiðleikar við að sofna, depurð (þunglyndi), yfirlið, svimi, hægur hjartsláttur, lágþrýstingur hjá sjúklingum á meðferð við háþrýstingi, stöðubundinn lágþrýstingur (svimi þegar staðið er upp), mæði, hósti, kviðverkir, niðurgangur, meltingartruflanir, vindgangur, uppköst, kláði, aukin svitamyndun, lyfjaútbrot, bakverkir, vöðvakrampar, vöðvaverkir, skert nýrnastarfsemi þar með talið bráð nýrnabilun, brjóstverkur, slappleiki og aukning á kreatíníni í blóði.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum):

Blóðsýking* (oft kallað blóðeitrun, er alvarleg sýking með bólgusvörun í öllum líkamanum sem getur leitt til dauða), eosíníklafjöld (aukning á ákveðinni gerð af hvítum blóðkornum), blóðflagnafæð, alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi), ofnæmiseinkenni (t.d. útbrot, kláði, öndunarörðugleikar, mäs, bólga í andliti eða lágþrýstingur), lágur blóðsykurs (hjá sykursjúkum), kviðatilfinning, svefnhöfði, sjóntruflanir, hraður hjartsláttur, munnþurrkur, magaþægindi, truflun á bragðskyni, óeðlileg lifrarstarfsemi (japanskir sjúklingar eru líklegri til að fá þessa aukaverkun), ofsabjúgur sem getur verið banvænn (skyndilegur bjúgur í húð og slímhúð sem einnig getur leitt til dauða), exem (húðkvilli), hörundsroði, ofsakláði, svæsin lyfjaútbrot, liðverkir, verkir í útlimum, verkir í sinum, flensulík einkenni, minnkun á blóðrauða (prótein í blóði), aukning á þvagsýru, aukning á lifrarsímum eða kreatín fosfókínasa í blóði.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 notendum): Vaxandi örvefsmýndun í lungnavef (millivefssjúkdómur í lungum)**.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

Ofsabjúgur í görnum: bólga í meltingarvegi sem lýsir sér með kviðverkjum, ógleði, uppköstum og niðurgangi hefur komið fyrir við notkun skyldra lyfja.

*Þetta getur verið tilviljun eða tengt verkun sem ekki er enn þekkt.

**Greint hefur verið frá tilvikum um vaxandi örvefsmýndun í lungnavef við inntöku telmisartans. Samt sem áður er ekki vitað hvort telmisartan var þess valdandi.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tolura

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tolura inniheldur

- Virka innihaldsefnið er telmisartan. Hver tafla inniheldur 80 mg af telmisartani.
- Önnur innihaldsefni eru póvídón, meglúmín, natríumhýdroxíð, laktósaeinhýdrat, sorbitól (E420) og magnesíumsterat. Sjá kafla 2: „Tolura inniheldur laktósa og sorbitól (E420).“

Lýsing á útliti Tolura og pakkningastærðir

Tolura 80 mg töflur eru hvítar til næstum hvítar, tvíkúptar, hylkislaga töflur.

Tolura fæst í þynnupakkningum sem innihalda 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðendur

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KRKA България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.

Tel: + 385 1 6312 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

K.I.P.A. (PHARMACAL) LIMITED

Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

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

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.