

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolura 40 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna (*telmisartanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 149,8 mg sorbītu (E420) un 57 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

40 mg: baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas tabletes.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Esenciālās hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Kardiovaskulārā aizsardzība

Kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai pieaugušajiem ar:

- simptomātisku aterotrombotisku kardiovaskulāru slimību (anamnēzē koronārā sirds slimība, insults vai perifēro artēriju slimība) vai
- 2. tipa cukura diabētu ar pierādītu mērķorgānu bojājumu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Ieteicamā deva ir 40 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem pietiek ar devu 20 mg dienā. Gadījumā, ja mērķa asinsspiediens netiek sasniegts, telmisartāna devu var palielināt maksimāli līdz 80 mg vienreiz dienā. Alternatīva iespēja ir ordinēt telmisartānu kopā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, kā hidrohlortiazīds, jo, lietojot kopā ar telmisartānu, tam pierādīta aditīva hipotensīva iedarbība. Ja apsver devas palielināšanas iespējas, jāatceras, ka maksimāla hipotensīvā iedarbība parasti tiek sasniegta četras līdz astoņas nedēļas pēc terapijas sākuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kardiovaskulāro notikumu riska mazināšana

Ieteicamā deva ir 80 mg reizi dienā. Nav zināms, vai par 80 mg mazākas telmisartāna devas ir efektīvas kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai.

Uzsākot terapiju ar telmisartānu kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, ieteicama rūpīga asinsspiediena kontrole, un attiecīgi var būt nepieciešama asinsspiedienu pazeminošo zāļu devas pielāgošana.

*Īpašas grupas*

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un hemodialīzi lietošanas pieredze ir ierobežota. Šiem pacientiem rekomendējama zemāka sākuma deva 20 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Tolura ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3 apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Gados vecāki pacienti

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

#### *Pediatriskā populācija*

Nav zināms Tolura drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

**Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.**

#### Lietošanas veids

Telmisartāna tabletes jālieto iekšķīgi vienreiz dienā, uzdzerot šķidrumu, un tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

#### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Telmisartāna tabletes, to higroskopisko īpašību dēļ, ir jāuzglabā slēgtā blisteriekavojumā. Tabletes drīkst izņemt no blistera tikai pirms pašas lietošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Tolura tabletes nevar dalīt, līdz ar to tās nav piemērotas pacientiem, kuriem ir nepieciešama 20 mg telmisartāna deva hipertensijas ārstēšanai, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, vai pacientiem, kuriem veic hemodialīzi. Šiem pacientiem ir pieejamas līdzvērtīgas zāles ar tādu pašu aktīvo vielu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuruno 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Obstruktīvas žultsceļu slimības.
- Smagi aknu darbības traucējumi.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $\text{GF}\bar{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) Tolura lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AIIRA lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Tolura nedrīkst lietot pacienti ar holestāzi, obstruktīvām žultsceļu slimībām vai smagiem aknu bojājumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo telmisartāns eliminējas galvenokārt caur žulti. Šiem pacientiem var būt samazināts telmisartāna aknu klīrenss. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Tolura jālieto piesardzīgi.

### Zarnu angioedēma

Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotensīna II receptoru antagonistiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotensīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc telmisartāna lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

### Renovaskulāra hipertensija

Pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi, kuri saņem zāles, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, pastāv smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

### Nieru darbības traucējumi un stāvoklis pēc nieres transplantācijas

Ja Tolura lieto pacienti ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska kālija un kreatinīna seruma līmeņa uzraudzība. Nav pieredzes par Tolura lietošanu pacientiem pēc nieres transplantācijas.

### Intravazālā hipovolēmija

Pacientiem, kuriem pēc intensīvas terapijas ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežošanas pārtikā, caurejas vai vemšanas konstatē samazinātu šķidruma tilpumu un/vai nātrija deficītu, var novērot simptomātisku hipotensiju, īpaši pēc pirmās Tolura zāļu devas lietošanas. Šāds stāvoklis jākorrigē pirms Tolura ordinēšanas. Samazināts šķidruma tilpums un/vai nātrija deficīts jākorrigē pirms Tolura lietošanas.

### Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

### Citi stāvokļi, kad aktivizēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kuriem asinsvadu tonuss un nieru cilvēkiem atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacienti ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimībām, ieskaitot nieru artērijas stenozi) terapija ar medikamentiem, kas ietekmē šo sistēmu, telmisartānu ieskaitot, var izraisīt akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Primārais aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu hipotensīvie līdzekļi, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, parasti ir neefektīvi. Tāpēc telmisartāna lietošana šādos gadījumos nav ieteicama.

#### Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu kardiomiopātiju, šīs zāles, tāpat kā citus vazodilatatorus, ieteicams lietot, ievērojot piesardzību.

#### Diabēta pacienti, kuri lieto insulīnu vai antidiabētiskas zāles

Šādiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ, šiem pacientiem ieteicama glikozes līmeņa kontrole asinīs; insulīna vai antidiabētisko zāļu pielāgošana var būt nepieciešama.

#### Hiperkaliēmija

Zāļu, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju.

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru mazspēju, cukura diabētu, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem, hiperkaliēmija var būt letāla.

Pirms vienlaicīgas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanas apsvēršanas jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā:

- Cukura diabēts, nieru mazspēja, vecums (> 70 gadi).
- Vienu vai vairāku citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošu uztura bagātinātāju vienlaicīga lietošana. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, ACE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvi COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsistēmu nomācošas zāles (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis.
- Interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metabola acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru darbības pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimību gadījumā), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Riska pacientiem ieteicama stingra kālija līmeņa kontrole serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Sorbīts

Šīs zāles satur 149,8 mg sorbīta katrā tabletē.

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

#### Laktoze

Tolura tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

#### Etniskas atšķirības

Telmisartāns un citi angiotensīna II receptoru antagonisti, tāpat kā angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori, melnās rases pārstāvjiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā baltajiem, iespējams, to var izskaidrot ar zemo renīna aktivitāti, ko biežāk novēro hipertensīvajiem melnās rases pārstāvjiem.

#### Citi

Līdzīgi kā ar citiem hipotensīviem līdzekļiem, pārmērīga asinsspiediena samazināšana pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Tāpat kā citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotensīna-aldostērona sistēmu, telmisartāns var izraisīt hiperkaliēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Risks var paaugstināties, ja terapijā tiek kombinētas citas zāles, kas arī var izraisīt hiperkaliēmiju (kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, ACE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvi COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsistēmu nomācošas zāles (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis).

Hiperkaliēmijas rašanās atkarīga no ar to saistītiem riska faktoriem. Risks palielinās iepriekš minēto terapiju kombinācijas gadījumā. Risks ir īpaši augsts, lietojot kopā ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem un vienlaicīgi lietojot ar kāliju saturošiem sāls aizstājējiem. Piemēram, kombinācijai ar ACE inhibitoru vai NPL ir mazāks risks, ja lietošanas piesardzība tiek stingri ievērota.

#### *Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

#### Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi vai kāliju saturoši uztura bagātinātāji

Angiotensīna II receptoru antagonisti, tādi kā telmisartāns, samazina diurētisku līdzekļu izraisītu kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, piemēram, spirinolaktone, eplerenons, triamterēns vai amilorīds, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var nozīmīgi palielināt kālija līmeni serumā. Ja indicēta vienlaicīga lietošana diagnosticētas hipokaliēmijas dēļ, tos jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

#### Litijs

Litija un angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoru un angiotensīna II receptoru antagonistu, arī telmisartāna vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti. Ja kombinācijas lietošana atzīta par nepieciešamu, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

#### *Vienlaicīga lietošana, ievērojot piesardzību*

#### Nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe, lietojot pretiekaisuma terapijas devas, COX-2 inhibitori un neselektīvi NPL) var samazināt angiotensīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo darbību. Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados veciem pacientiem ar traucētu nieru darbību) angiotensīna II receptoru antagonistu un ciklooksigenāzi inhibējošu līdzekļu vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības traucējumu

pastiprināšanos, arī iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados veciem pacientiem. Pacientiem jālieto atbilstošs šķidruma daudzums un jāapsver nieru darbības kontroles nepieciešamība terapiju uzsākot un pēc tam periodiski.

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila kombinēta terapija izraisīja ramiprila un ramiprilata  $AUC_{0-24}$  un  $C_{max}$  palielināšanos līdz pat 2,5 reizēm. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

#### Diurētiski līdzekļi (tiazīdi vai cilpas diurētiski līdzekļi)

Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisku līdzekļu devām, tādi kā furosemīds (cilpas diurētiķis) un hidrohlortiazīds (tiazīds), var izraisīt šķidruma daudzuma samazināšanos organismā un hipotensijas risku, sākot terapiju ar telmisartānu.

*Vienlaicīga lietošana, kam jāpievērš uzmanība*

#### Citas antihipertensīvas zāles

Telmisartāna asinsspiedienu samazinošā darbība var pastiprināties, vienlaicīgi lietojot citas antihipertensīvas zāles.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Balstoties uz farmakoloģiskām īpašībām, sagaidāms, ka turpmāk minētās zāles var pastiprināt visu antihipertensīvu zāļu, arī telmisartāna hipotensīvo darbību: Baclofen, amifostīns.

Bez tam ortostatisku hipotensiju var paasināt alkohola, barbiturātu, narkotisku līdzekļu vai antidepresantu lietošana.

#### Kortikosteroīdi (sistēmiska lietošana)

Samazinās antihipertensīvā darbība.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nav adekvātu datu par Tolura lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiski pierādījumi par AKE inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu

toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju). (Skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### Barošana ar krūti

Sakarā ar informācijas trūkumu par telmisartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā, telmisartāns nav rekomendējams barošanas ar krūti laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošuma profilu, īpaši, ja tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdains.

#### Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos Tolura efekti uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm netika novēroti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāņem vērā, ka antihipertensīvās terapijas (tādas kā Tolura) laikā atsevišķos gadījumos mēdz būt reibonis un miegainība.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma datu apkopojums

Nopietnas zāļu blakusparādības ietver anafilaktisku reakciju un asinsvadu tūsku, kas var parādīties reti ( $>1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ), un akūta nieru mazspēja.

Kontrolētos pētījumos pacientiem hipertensijas ārstēšanai blakusparādību vidējais biežums telmisartāna lietošanas laikā (41,4%) parasti bija salīdzināms ar placebo (43,9%). Blakusparādību biežums nebija devas atkarīgs, saistību ar pacienta dzimumu, vecumu vai rasi nekonstatēja. Telmisartāna drošuma īpašības, lietojot pacientiem kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, bija tādas pašas kā pacientiem ar hipertensiju.

Informācija par tālāk minētajām blakusparādībām apkopota no kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem pacientiem, kam ārstēta hipertensija, un no pēcreģistrācijas ziņojumiem.

Sarakstā ir ņemtas vērā arī nopietnas nevēlamās blakusparādības un blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc terapija un par kurām ziņots trīs klīniskos ilgtermiņa pētījumos ar 21 642 pacientiem, kam telmisartāns lietots kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai līdz sešiem gadiem ilgi.

#### Tabulārs blakusparādību apkopojums

Blakusparādības sarindotas pēc to biežuma:

ļoti bieži ( $>1/10$ ); bieži ( $>1/100$  līdz  $<1/10$ ); retāk ( $>1/1000$  līdz  $<1/100$ ); reti ( $>1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ); ļoti reti ( $<1/10\ 000$ ).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### **Infekcijas un infestācijas**

|        |                                                                                                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk: | Urīnceļu infekcija, ieskaitot cistītu, augšējo elpceļu infekcija, ieskaitot faringītu un sinusītu |
| Reti:  | Sepse, ieskaitot fatālu iznākumu <sup>1</sup>                                                     |

#### **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi**

|        |                                |
|--------|--------------------------------|
| Retāk: | Anēmija                        |
| Reti:  | Eozinofīlija, trombocitopēnija |

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība

#### Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: Hiperkaliēmija

Reti: Hipoglikēmija (diabēta slimniekiem)

#### Psihiskie traucējumi

Retāk: Bezmiegs, depresija

Reti: Nemiers

#### Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: Sinkope

Reti: Miegainība

#### Acu bojājumi

Reti: Redzes traucējumi

#### Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: Vertigo

#### Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Bradikardija

Reti: Tahikardija

#### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: Hipotensija<sup>2</sup>, ortostatiska hipotensija

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības

Retāk: Aizdusa, klepus

Ļoti reti: Intersticiāla plaušu slimība<sup>4</sup>

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, meteorisms, vemšana

Reti: Sausuma sajūta mutē, nepatīkama sajūta vēderā, garšas sajūtas izmaiņas

#### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: Patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi<sup>3</sup>

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: Nieze, hiperhidroze, izsitumi

Reti: Angioneirotiska tūska (arī fatāli gadījumi), ekzēma, apsārtums, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, toksiski izsitumi uz ādas

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: Sāpes mugurā (t.sk. išialģija), muskuļu krampji, mialģija

Reti: Artralģija, sāpes ekstremitātē, cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: Nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Sāpes krūtīs, astēnija (vājums)

Reti: Gripai līdzīga saslimšana

## Izmeklējumi

|       |                                                                                                                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk | Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs                                                                                                                  |
| Reti: | Pazemināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatīnfosfatāzes līmenis asinīs |

<sup>1,2,3,4</sup>: sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu *Atsevišķu blakusparādību apraksts*

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### Sepse

PROFESS pētījumā tika novērots paaugstināts sepses biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo. Šie gadījumi var būt sagādīšanās vai saistīti ar līdz šim nezināmu mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Hipotensija

Bieži ziņots pacientiem ar kontrolētu asinsspiedienu, kas ārstēti ar telmisartānu kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, lietojot to papildus standarta terapijai.

#### Patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi

Visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

#### Intersticiāla plaušu slimība

Intersticiālas plaušu slimības gadījumi ir novēroti pēc- mārketinga pētījumos, saistībā ar īslaicīgu telmisartāna lietošanu. Tomēr cēloniska saistība nav atzīta.

#### Zarnu angioedēma

Ir ziņots par zarnu angioedēmas gadījumiem pēc angiotensīna II receptoru antagonistu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Par pārdozēšanu cilvēkam ir pieejama ierobežota informācija.

#### Simptomi

Pamanāmākie telmisartāna pārdozēšanas simptomi bija hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboņiem, kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos un akūtu nieru mazspēju.

#### Ārstēšana

Telmisartānu nevar izvadīt ar hemodialīzi. Pacients uzmanīgi jānovēro, terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšana atkarīga no laika, kas pagājis pēc zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicams izraisīt vemšanu un/vai veikt kuņģa skalošanu. Pārdozēšanas ārstēšanai var būt noderīga aktivētā ogle. Nepieciešama bieža seruma kreatinīna un elektrolītu kontrole. Ja attīstās hipotensija, pacientu jānogulda un ātri jāievada sāls un šķidruma aizvietotāji.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II receptoru blokatori, monopreparāti, ATĶ kods: C09CA07

### Darbības mehānisms

Telmisartāns, lietojot perorāli, ir aktīvs un specifisks angiotensīna II receptoru (AT<sub>1</sub> tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotensīnu II no tā piesaistes vietas ar AT<sub>1</sub> apakštipa receptoriem; no šīs piesaistes ir atkarīga zināmā angiotensīna II iedarbība. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonista aktivitāte uz AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās ar AT<sub>1</sub> receptoriem. Piesaiste ir ilgstoša. Telmisartānam nav afinitātes pret citiem receptoriem, ieskaitot AT<sub>2</sub> un citus mazāk pētītos AT receptorus. Nav zināma šo receptoru funkcionālā loma, kā arī to iespējamās superstimulācijas efekts ar angiotensīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns. Telmisartāns pazemina plazmas aldosterona līmeni. Telmisartāns neinhibē cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns neinhibē angiotensīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II), tas ir enzīms, kas arī noārda bradikinīnu. Tāpēc nav gaidāms, ka telmisartāns varētu potencēt ar bradikinīnu saistītos nevēlamos efektus.

Cilvēkam telmisartāns devā 80 mg gandrīz pilnīgi inhibē angiotensīna II izraisīto asinsspiediena paaugstināšanos. Inhibējošā iedarbība saglabājas vairāk kā 24 stundas, to var novērot līdz pat 48 stundām.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā iedarbība pakāpeniski parādās 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4 līdz 8 nedēļās pēc terapijas sākuma un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā iedarbība stabili saglabājas ilgāk nekā 24 stundas pēc devas ieņemšanas, ieskaitot pēdējās 4 stundas pirms nākošās devas; tas pierādīts veicot ambulatorus asinsspiediena mērījumus. To pierāda minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pēc telmisartāna 40 mg un 80 mg devu lietošanas konstanti turējās virs 80%. Tā ir neapšaubāma tendence, ka sistoliskā asinsspiediena (SAS) atgriešanās izejas līmenī ir saistīta ar devas un laika attiecību. Attiecībā uz diastolisko asinsspiedienu (DAS), šie dati bija nepārlicieši.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa frekvenci. Zāļu diurētiskās un nātrijurētiskās aktivitātes nozīme hipotensīvās iedarbības nodrošināšanā vēl nav noteikta. Telmisartāna hipotensīvā iedarbība ir salīdzināma ar citu antihipertensīvo līdzekļu grupu medikamentu hipotensīvo iedarbību (to pierāda klīniskie pētījumi, kuros salīdzināti telmisartāns ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lizinoprilu).

Pēkšņi pārtraucot terapiju ar telmisartānu, asinsspiediens pakāpeniski vairāku dienu laikā atgriežas pirmsterapijas līmenī, bez novērotas atsienas efekta hipertensijas.

Klīniskā pētījumā, kurā tieši salīdzināja divus hipotensīvās terapijas veidus, konstatēja, ka sauss klepus daudz retāk bija sastopams telmisartāna grupā nekā angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupā.

#### Kardiovaskulāra aizsardzība

**ONTARGET** pētījumā (Klīniskais pētījums par nepārtrauktas telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējo vērtēto raksturlielumu – *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) tika salīdzināta telmisartāna, ramiprila un telmisartāna un ramiprila kombinācijas ietekme uz kardiovaskulāro galarezultātu 25 620 pacientiem no 55 gadu vecuma, kam anamnēzē bija koronāra sirds slimība, insults, TIL, perifēro artēriju slimība vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu (piemēram, retinopātiju, kreisā kambara hipertrofiju, makro- vai mikroalbuminūriju), kas atspoguļo kardiovaskulārās slimības riska populāciju.

Pacienti nejaušināti tika iedalīti vienā no šādām trim terapijas grupām: 80 mg telmisartāna (n = 8542), 10 mg ramiprila (n = 8576) vai 80 mg telmisartāna un 10 mg ramiprila kombinācija (n = 8502), un viņus uzraudzīja vidēji 4,5 gadus.

Mazinot kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta, neletāla insulta vai sastrēguma sirds mazspējas izraisītas stacionēšanas primāro salikto vērtēto raksturlielumu, telmisartāns bija līdzvērtīgs ramiprilam. Primārā vērtētā raksturlieluma sastopamības biežums telmisartāna (16,7%) un ramiprila (16,5%) grupā bija līdzīgs. Salīdzinot ar ramiprila lietotājiem, pacientiem telmisartāna terapijas grupā riska attiecība bija 1,01 (97,5% TI 0,93 - 1,10, p (līdzvērtīguma) = 0,0019 pie robežvērtības 1,13). Visu cēloņu mirstības biežums bija attiecīgi 11,6% un 11,8% pacientiem, kas ārstēti ar telmisartānu vai ramiprilu.

Telmisartāna un ramiprila efektivitāte bija vienāda, vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā vērtētā raksturlieluma – kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta [0,99 (97,5% TI 0,90 - 1,08, p (līdzvērtīguma) = 0,0004)], kas bija primārais vērtētais raksturlielums atsaucēs pētījumā HOPE (Sirds galarezultātu profilakses vērtējuma pētījums – *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kurā ramiprila darbība tika salīdzināta ar placebo.

TRANSCEND pētījumā pacienti ar AKE-I nepanesību, bet pārējiem iekļaušanas kritērijiem tādiem pašiem kā ONTARGET pētījumā, tika nejaušināti iedalīti grupās, lai lietotu telmisartānu 80 mg (n=2954) vai placebo (n=2972) papildus standarta terapijai. Vidējais novērošanas periods bija 4 gadi un 8 mēneši. Netika atklātas statistiski nozīmīgas primārā saliktā vērtētā raksturlieluma (kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta, neletāla insulta vai sastrēguma sirds mazspējas izraisītas stacionēšanas) sastopamības atšķirības (15,7% telmisartāna un 17,0% placebo grupā ar riska attiecību 0,92 (95% TI 0,81 – 1,05, p = 0,22). Netika iegūti pierādījumi par telmisartāna lietošanas ieguvumu, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā saliktā vērtētā raksturlieluma - kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta [0,87 (95% TI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Netika iegūti pierādījumi par ieguvumu attiecībā uz kardiovaskulāro mirstību (riska attiecība 1,03, 95% TI 0,85 – 1,24).

Pacientiem, kas lietoja telmisartānu, par klepu un angioneirotisko tūsku ziņoja retāk nekā pacientiem, kas lietoja ramiprilu, savukārt par hipotensiju biežāk ziņoja telmisartāna terapijas grupā.

Telmisartāna lietošana kombinācijā ar ramiprilu neradīja papildu ieguvumu, salīdzinot ar ramiprila vai telmisartāna monoterapiju. Kardiovaskulāro cēloņu un visu cēloņu izraisītā mirstība kombinētās terapijas grupā bija skaitliski lielākas. Bez tam kombinētās terapijas grupā tika novērots nozīmīgi lielāks hiperkaliēmijas, nieru mazspējas, hipotensijas un sinkopes biežums. Tādēļ šai pacientu grupā telmisartāna un ramiprila kombinācijas lietošana nav ieteicama.

PROFESS („*Prevention Regimen for Effectively avoiding Secondary Strokes*”) pētījumā pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, kuriem nesen bijis insults, tika novērots paaugstināts sepsses biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo, 0,70% pret 0,49% [RR 1,43 (95% ticamības intervāls 1,00-2,06)]; fatālas sepsses biežums bija paaugstināts telmisartāna grupas pacientiem (0,33%) pret placebo grupas pacientiem (0,16%) [RR 2,07% (95% ticamības intervāls 1,14-3,76)]. Novērotais paaugstinātais sepsses gadījumu biežums telmisartāna lietotājiem var būt sagādīšanās vai arī saistīts ar līdz šim nezināmu mehānismu.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

### Pediatriskā populācija

Tolura drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Asinsspiediena pazeminošais efekts divām telmisartāna devām tika novērtēts 76 hipertensijas pacientiem ar izteiktu lieko svaru vecumā no 6 līdz < 18 gadiem (ķermeņa masa  $\geq 20$  kg un  $\leq 120$  kg, vidēji 74,6 kg) pēc telmisartāna 1 mg/kg (n=29 ārstētie) vai 2 mg/kg (n=31 ārstētie) lietošanas 4. nedēļas. Sekundārās hipertensijas pacienti netika vērtēti, jo netika iekļauti. Dažiem pētījuma pacientiem tika lietotas lielākas devas kā rekomendēts hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, sasniedzot 160 mg dienas devu, kāda tika pētīta pieaugušajiem. Pēc vecuma grupu efekta pielāgošanas, vidējās SAS izmaiņas no sākuma punkta (primārais mērķis) bija -14,5 (1,7) mmHg telmisartāna 2 mg/kg grupā, -9,7 (1,7) mmHg telmisartāna 1 mg/kg grupā un -6,0 (2,4) placebo grupā. Pielāgotās DAS izmaiņas no sākuma punkta bija -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg un -3,5 (2,1) mmHg attiecīgi. Izmaiņa bija devu atkarīga. Šajā pētījumā iegūtie drošuma dati pacientiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem kopumā bija līdzīgi tiem, kādi novēroti pieaugušajiem. Telmisartāna drošums ilgstošas ārstēšanas laikā bērniem un pusaudžiem netika novērtēts.

Paaugstināta eozinofīlija, kas tika ziņota šajā pacientu populācijā, nav ziņota pieaugušajiem. Tās klīniskais nozīmīgums un saistība nav zināms.

Šie klīnisko pētījumu dati nedod iespēju izdarīt secinājumus par telmisartāna efektivitāti un drošumu hipertensijas pacientiem pediatriskajā populācijā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Telmisartāna absorbcija ir ātra, lai gan absorbētais daudzums ir mainīgs. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir apmēram 50%. Lietojot telmisartānu ēšanas laikā, telmisartāna plazmas koncentrācijas-laika zemlīknes laukuma (AUC<sub>0-∞</sub>) samazināšanās mainās no apmēram 6% (40 mg devai) līdz apmēram 19% (160 mg devai). 3 stundas pēc lietošanas plazmas koncentrācija, lietojot ēšanas laikā un tukšā dūšā, ir līdzīga.

### Lineāra/nelineāra kinētika

Maz ticams, ka neliela AUC mazināšanās varētu izraisīt terapeitiskās iedarbības samazināšanos. Starp devu un līmeni plazmā nav lineāras sakarības. Devās virs 40 mg C<sub>max</sub> un mazākā mērā AUC palielinās disproporcionāli.

### Izkliede

Telmisartāns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un  $\alpha$ -1 skābo glikoproteīnu. Vidējais stablais šķīstamais sadales tilpums ( $V_{dss}$ ) ir apmēram 500 l.

#### Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas pirmējam savienojumam saistoties pie glikuronīda. Konjugātam nav konstatēta farmakoloģiskā aktivitāte.

#### Eliminācija

Telmisartānam raksturīga bieksponeciāla noārdīšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu >20 stundām. Maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) un mazākā mērā plazmas koncentrācijas-laika zemlīknes laukums (AUC) palielinās disproporcionāli devai. Lietojot telmisartānu ieteicamās devās, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu akumulāciju. Sievietēm novēroja augstāku plazmas koncentrāciju nekā vīriešiem, bez būtiskas ietekmes uz efektivitāti.

Pēc perorālas (un intravenozas) ievadīšanas telmisartāns gandrīz pilnīgi izdalās ar fēcēm, galvenokārt neizmainītā veidā. Kumulatīvā urīna ekskrēcija ir <1% no devas. Kopējais plazmas klīrenss ( $Cl_{tot}$ ) ir augsts (apmēram 1000 ml/min) salīdzinot ar aknu asins plūsmu (apmēram 1500 ml/min).

#### *Speciālas populācijas*

##### Pediatriskā populācija

Telmisartāna divu devu farmakokinētika tika pētīta kā sekundārais mērķis hipertensijas pacientiem (n=57) vecumā no 6 līdz < 18 gadiem, 4 nedēļas lietojot telmisartānu 1 mg/kg vai 2 mg/kg. Farmakokinētiskie mērķi ietvēra telmisartāna līdzsvara stāvokļa noteikšanu bērniem un pusaudžiem, un vecuma- atkarīgu izmaiņu izpēti. Lai arī pētījums bija pārāk mazs nozīmīgiem farmakokinētiskiem izvērtējumiem bērniem līdz 12 gadu vecumam, rezultāti ir lielā mērā vienādi ar pieaugušo datiem un apstiprina telmisartāna nelineāru kinētiku, īpaši  $C_{max}$ .

##### Dzimums

Novēroja plazmas koncentrācijas atšķirību starp dzimumiem,  $C_{max}$  un AUC sievietēm bija apmēram 3 un attiecīgi 2 reizes augstāka nekā vīriešiem.

##### Gados vecāki cilvēki

Telmisartāna farmakokinētika neatšķiras gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota plazmas koncentrācijas dubultošanās. Tomēr pacientiem ar nieru mazspēju, kuriem tika veikta dialīze, novēroja zemāku plazmas koncentrāciju. Pacientiem ar nieru mazspēju telmisartāns cieši saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar dialīzi. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nemainās.

##### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem farmakokinētikas pētījumos konstatēja absolūtās biopieejamības palielināšanos tuvu 100%. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nemainās.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Preklīniskos drošuma pētījumos devas, kas bija salīdzināmas ar klīniskām terapeitiskām devām, normotensīviem dzīvniekiem samazināja sarkano asins šūnu parametrus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu), izmainīja nieru hemodinamiku (palielināja asins urīnvielas slāpekli un kreatinīnu), kā arī palielināja seruma kālija līmeni. Suņiem novēroja renālu tubulāru dilatāciju un atrofiju. Suņiem un žurkām novēroja kuņģa gļotādas bojājumus (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiska rakstura blakusparādības, kas pazīstamas no preklīniskiem pētījumiem ar angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitoriem un angiotensīna II receptoru antagonistiem, novērsa papildus perorāli ordinējot

sāli.

Abām sugām novēroja palielinātu plazmas renīna aktivitāti un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīm izmaiņām, kā arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un citu angiotensīna II receptoru antagonistu grupas efektam šķiet nav klīniskas nozīmes.

Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, taču telmisartāna toksisku devu lietošanas laikā tika novērots efekts uz pēcnācēju postnatālo attīstību, piemēram, ķermeņa masas samazināšanās un novēlota acu atvēršanās.

Pētījumos *in vitro* mutagenitāte un būtiska klastrogēnā aktivitāte netika pierādīta; žurkām un pelēm netika pierādīta karcinogenitāte.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Povidons (K30)  
Meglumīns  
Nātrija hidroksīds  
Laktozes monohidrāts  
Sorbīts (E420)  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

OPA/Al/PVH Al blisteri. Katrā blisterī ir 7 vai 10 tabletes.

Iepakojuma lielumi: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 un 100 tabletes kastītē.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 4. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. marts

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tolura 80 mg tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna (*telmisartanum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Katra tablete satur 299,7 mg sorbīta (E420) un 114 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

80 mg: baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, kapsulas formas tabletes.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hipertensija

Esenciālās hipertensijas ārstēšana pieaugušajiem.

Kardiovaskulārā aizsardzība

Kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai pieaugušajiem ar:

- simptomātisku aterotrombotisku kardiovaskulāru slimību (anamnēzē koronārā sirds slimība, insults vai perifēro artēriju slimība) vai
- 2. tipa cukura diabētu ar pierādītu mērķorgānu bojājumu.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Ieteicamā deva ir 40 mg vienreiz dienā. Dažiem pacientiem pietiek ar devu 20 mg dienā. Gadījumā, ja mērķa asinsspiediens netiek sasniegts, telmisartāna devu var palielināt maksimāli līdz 80 mg vienreiz dienā. Alternatīva iespēja ir ordinēt telmisartānu kopā ar tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem, kā hidrohlortiazīds, jo, lietojot kopā ar telmisartānu, tam pierādīta aditīva hipotensīva iedarbība. Ja apsver devas palielināšanas iespējas, jāatceras, ka maksimāla hipotensīvā iedarbība parasti tiek sasniegta četras līdz astoņas nedēļas pēc terapijas sākuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kardiovaskulāro notikumu riska mazināšana

Ieteicamā deva ir 80 mg reizi dienā. Nav zināms, vai par 80 mg mazākas telmisartāna devas ir efektīvas kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai.

Uzsākot terapiju ar telmisartānu kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, ieteicama rūpīga asinsspiediena kontrole, un attiecīgi var būt nepieciešama asinsspiedienu pazeminošo zāļu devas pielāgošana.

*Īpašas grupas*

#### Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un hemodialīzi lietošanas pieredze ir ierobežota. Šiem pacientiem rekomendējama zemāka sākuma deva 20 mg (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama.

#### Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Tolura ir kontrindicēts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Gados vecāki pacienti

Nav nepieciešama devas pielāgošana.

#### *Pediatriskā populācija*

Nav zināms Tolura drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

#### Lietošanas veids

Telmisartāna tabletes jālieto iekšķīgi vienreiz dienā, uzdzerot šķidrumu, un tās var lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

#### *Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Telmisartāna tabletes, to higroskopisko īpašību dēļ, ir jāuzglabā slēgtā blisteriepakojumā. Tabletes drīkst izņemt no blistera vienīgi pirms pašas lietošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Tolura tabletes nevar dalīt, līdz ar to tās nav piemērotas pacientiem, kuriem ir nepieciešama 20 mg telmisartāna deva hipertensijas ārstēšanai, vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, vai pacientiem, kuriem veic hemodialīzi. Šiem pacientiem ir pieejamas līdzvērtīgas zāles ar tādu pašu aktīvo vielu.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
- Obstruktīvas žultsceļu slimības.
- Smagi aknu darbības traucējumi.

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ( $\text{GF}\bar{\text{A}} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) Tolura lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Grūtniecība

Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AIIRA lietošanu. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

### Aknu darbības traucējumi

Tolura nedrīkst lietot pacienti ar holestāzi, obstruktīvām žultsceļu slimībām vai smagiem aknu bojājumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo telmisartāns eliminējas galvenokārt caur žulti. Šiem pacientiem var būt samazināts telmisartāna aknu klīrenss. Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem Tolura jālieto piesardzīgi.

### Zarnu angioedēma

Ir ziņots par zarnu angioedēmu pacientiem, kurus ārstēja ar angiotensīna II receptoru antagonistiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šiem pacientiem bija sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja. Simptomi izzuda pēc angiotensīna II receptoru antagonistu terapijas pārtraukšanas. Ja tiek diagnosticēta zarnu angioedēma, jāpārtrauc telmisartāna lietošana un jāsāk atbilstoša novērošana, līdz simptomi pilnīgi izzuduši.

### Renovaskulāra hipertensija

Pacientiem ar bilaterālu nieru artērijas stenozi vai vienīgās funkcionējošās nieres artērijas stenozi, kuri saņem zāles, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, pastāv smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks.

### Nieru darbības traucējumi un stāvoklis pēc nieres transplantācijas

Ja Tolura lieto pacienti ar nieru darbības traucējumiem, ieteicama periodiska kālija un kreatinīna seruma līmeņa uzraudzība. Nav pieredzes par Tolura lietošanu pacientiem pēc nieres transplantācijas.

### Intravazālā hipovolēmija

Pacientiem, kuriem pēc intensīvas terapijas ar diurētiskiem līdzekļiem, sāls ierobežošanas pārtikā, caurejas vai vemšanas konstatē samazinātu šķidruma tilpumu un/vai nātrija deficītu, var novērot simptomātisku hipotensiju, īpaši pēc pirmās Tolura zāļu devas lietošanas. Šāds stāvoklis jākorrigē pirms Tolura ordinēšanas. Samazināts šķidruma tilpums un/vai nātrija deficīts jākorrigē pirms Tolura lietošanas.

### Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens.

AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

### Citi stāvokļi, kad aktivizēta renīna-angiotensīna-aldosterona sistēma

Pacientiem, kuriem asinsvadu tonuss un nieru darbība atkarīga galvenokārt no renīna-angiotenzīna aldosterona sistēmas aktivitātes (piemēram, pacienti ar smagu sastrēguma sirds mazspēju vai nieru slimībām, ieskaitot nieru artērijas stenozi) terapija ar medikamentiem, kas ietekmē šo sistēmu, telmisartānu ieskaitot, var izraisīt akūtu hipotensiju, hiperazotēmiju, oligūriju vai retos gadījumos akūtu nieru mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Primārais aldosteronisms

Pacientiem ar primāru aldosteronismu hipotensīvie līdzekļi, kas darbojas, nomācot renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, parasti ir neefektīvi. Tāpēc telmisartāna lietošana šādos gadījumos nav ieteicama.

#### Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze, obstruktīva hipertrofiska kardiomiopātija

Pacientiem ar aortas atveres vai mitrālā vārstuļa stenozi vai obstruktīvu kardiomiopātiju, šīs zāles, tāpat kā citus vazodilatatorus, ieteicams lietot, ievērojot piesardzību.

#### Diabēta pacienti, kuri lieto insulīnu vai antidiabētiskas zāles

Šādiem pacientiem telmisartāna lietošanas laikā var rasties hipoglikēmija. Tādēļ, šiem pacientiem ieteicama glikozes līmeņa kontrole asinīs; insulīna vai antidiabētisko zāļu pielāgošana var būt nepieciešama.

#### Hiperkaliēmija

Zāļu, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju.

Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar nieru mazspēju, cukura diabētu, pacientiem, kas vienlaicīgi tiek ārstēti ar citām zālēm, kas var palielināt kālija līmeni, un/vai pacientiem ar interkurentiem notikumiem, hiperkaliēmija var būt letāla.

Pirms vienlaicīgas renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu ietekmējošu zāļu lietošanas apsvēršanas jānovērtē ieguvuma un riska attiecība.

Galvenie hiperkaliēmijas riska faktori, kas jāņem vērā:

- Cukura diabēts, nieru mazspēja, vecums (> 70 gadi).
- Vienu vai vairāku citu zāļu, kas ietekmē renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, un/vai kāliju saturošu uztura bagātinātāju vienlaicīga lietošana. Zāles vai zāļu grupas, kas var izraisīt hiperkaliēmiju ir kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvi COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsistēmu nomācošas zāles (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis.
- Interkurenti notikumi, īpaši dehidratācija, akūta sirds dekompensācija, metabola acidoze, nieru darbības pasliktināšanās, pēkšņa nieru darbības pasliktināšanās (piemēram, infekcijas slimību gadījumā), šūnu sabrukšana (piemēram, akūta ekstremitātes išēmija, rabdomiolīze, plaša trauma).

Riska pacientiem ieteicama stingra kālija līmeņa kontrole serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Sorbīts

Šīs zāles satur 299,7 mg sorbīta katrā tabletē.

Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst lietot/saņemt šīs zāles.

#### Laktoze

Tolura tabletes satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nedrīkst lietot Tolura.

#### Etniskas atšķirības

Telmisartāns un citi angiotensīna II receptoru antagonisti, tāpat kā angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitori, melnās rases pārstāvjiem pazemina asinsspiedienu mazāk efektīvi nekā baltajiem, iespējams, to var izskaidrot ar zemo renīna aktivitāti, ko biežāk novēro hipertensīvajiem melnās rases pārstāvjiem.

#### Citi

Līdzīgi kā ar citiem hipotensīviem līdzekļiem, pārmērīga asinsspiediena samazināšana pacientiem ar išēmisku kardiopātiju vai išēmisku sirds un asinsvadu slimību var izraisīt miokarda infarktu vai insultu.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Digoksīns

Telmisartāna un digoksīna vienlaicīgas lietošanas laikā tika novērots digoksīna maksimālās (49%) un minimālās (20%) plazmas koncentrācijas pieaugums. Uzsākot, pielāgojot un pārtraucot telmisartāna lietošanu, jākontrolē digoksīna līmenis, lai to noturētu terapeitiskā diapazonā.

Tāpat kā citas zāles, kas iedarbojas uz renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmu, telmisartāns var izraisīt hiperkaliēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Risks var paaugstināties, ja terapijā tiek kombinētas citas zāles, kas arī var izraisīt hiperkaliēmiju (kāliju saturoši sāls aizstājēji, kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, ACE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi (NPL, arī selektīvi COX-2 inhibitori), heparīns, imūnsistēmu nomācošas zāles (ciklosporīns vai takrolīms) un trimetoprimis).

Hiperkaliēmijas rašanās atkarīga no ar to saistītiem riska faktoriem. Risks palielinās iepriekš minēto terapiju kombinācijas gadījumā. Risks ir īpaši augsts, lietojot kopā ar kāliju aizturošiem diurētiskiem līdzekļiem un vienlaicīgi lietojot ar kāliju saturošiem sāls aizstājējiem. Piemēram, kombinācijai ar ACE inhibitoru vai NPL ir mazāks risks, ja lietošanas piesardzība tiek stingri ievērota.

*Vienlaicīga lietošana nav ieteicama*

##### Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi vai kāliju saturoši uztura bagātinātāji

Angiotensīna II receptoru antagonisti, tādi kā telmisartāns, samazina diurētisku līdzekļu izraisītu kālija zudumu. Kāliju aizturoši diurētiski līdzekļi, piemēram, spirinolaktons, eplerenons, triamterēns vai amilorīds, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizstājēji var nozīmīgi palielināt kālija līmeni serumā. Ja indicēta vienlaicīga lietošana diagnosticētas hipokaliēmijas dēļ, tos jālieto piesardzīgi un bieži kontrolējot kālija līmeni serumā.

##### Litijs

Litija un angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitoru un angiotensīna II receptoru antagonistu, arī telmisartāna vienlaicīgas lietošanas laikā ziņots par atgriezenisku litija koncentrācijas serumā palielināšanos un toksicitāti. Ja kombinācijas lietošana atzīta par nepieciešamu, ieteicams rūpīgi kontrolēt litija līmeni serumā.

*Vienlaicīga lietošana, ievērojot piesardzību*

##### Nesteroīdi pretiekaisuma līdzekļi

NPL (t.i., acetilsalicilskābe, lietojot pretiekaisuma terapijas devas, COX-2 inhibitori un neselektīvi NPL) var samazināt angiotensīna II receptoru antagonistu antihipertensīvo darbību. Dažiem pacientiem ar traucētu nieru darbību (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados veciem pacientiem ar traucētu nieru darbību) angiotensīna II receptoru antagonistu un ciklooksigenāzi inhibējošu līdzekļu vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības traucējumu

pastiprināšanos, arī iespējamu akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Tādēļ kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados veciem pacientiem. Pacientiem jālieto atbilstošs šķidruma daudzums un jāapsver nieru darbības kontroles nepieciešamība terapiju uzsākot un pēc tam periodiski.

Vienā pētījumā telmisartāna un ramiprila kombinēta terapija izraisīja ramiprila un ramiprilata  $AUC_{0-24}$  un  $C_{max}$  palielināšanos līdz pat 2,5 reizēm. Šī novērojuma klīniskais nozīmīgums nav zināms.

#### Diurētiski līdzekļi (tiazīdi vai cilpas diurētiski līdzekļi)

Iepriekšēja ārstēšana ar lielām diurētisku līdzekļu devām, tādi kā furosemīds (cilpas diurētiķis) un hidrohlortiazīds (tiazīds), var izraisīt šķidruma daudzuma samazināšanos organismā un hipotensijas risku, sākot terapiju ar telmisartānu.

*Vienlaicīga lietošana, kam jāpievērš uzmanība*

#### Citas antihipertensīvas zāles

Telmisartāna asinsspiedienu samazinošā darbība var pastiprināties, vienlaicīgi lietojot citas antihipertensīvas zāles.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Balstoties uz farmakoloģiskām īpašībām, sagaidāms, ka turpmāk minētās zāles var pastiprināt visu antihipertensīvu zāļu, arī telmisartāna hipotensīvo darbību: Baclofen, amifostīns.

Bez tam ortostatisku hipotensiju var paasināt alkohola, barbiturātu, narkotisku līdzekļu vai antidepresantu lietošana.

#### Kortikosteroīdi (sistēmiska lietošana)

Samazinās antihipertensīvā darbība.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

|                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Angiotensīna II receptoru antagonistu lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontraindicēta (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Nav adekvātu datu par Tolura lietošanu grūtniecēm. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiski pierādījumi par AKE inhibitoru radītu teratogenitātes risku grūtniecības pirmajā trimestrī nav pārliecinoši. Tomēr nelielu riska pieaugumu nevar izslēgt. Lai gan par angiotensīna II receptoru antagonistu (AIIRA) teratogēniskuma risku nav pieejami kontrolēti epidemioloģiski dati, šai zāļu grupai varētu būt līdzīgs risks. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, līdzšinējā AIIRA terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispārātzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AIIRA lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AIIRA lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AIIRA otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa fetotoksiskumu (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu) un neonatālu

toksiskumu (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju). (Skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AIIRA, ieteicams veikt augļa nieru funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AIIRA, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### Barošana ar krūti

Sakarā ar informācijas trūkumu par telmisartāna lietošanu barošanas ar krūti laikā, telmisartāns nav rekomendējams barošanas ar krūti laikā un ieteicams piemeklēt alternatīvu ārstēšanu ar labāk zināmu drošuma profilu, īpaši, ja tiek barots jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdains.

#### Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos Tolura efekti uz fertilitāti vīriešiem un sievietēm netika novēroti.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus jāņem vērā, ka antihipertensīvās terapijas (tādas kā Tolura) laikā atsevišķos gadījumos mēdz būt reibonis un miegainība.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma datu apkopojums

Nopietnas zāļu blakusparādības ietver anafilaktisku reakciju un asinsvadu tūsku, kas var parādīties reti ( $>1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ), un akūta nieru mazspēja.

Kontrolētos pētījumos pacientiem hipertensijas ārstēšanai blakusparādību vidējais biežums telmisartāna lietošanas laikā (41,4%) parasti bija salīdzināms ar placebo (43,9%). Blakusparādību biežums nebija devas atkarīgs, saistību ar pacienta dzimumu, vecumu vai rasi nekonstatēja. Telmisartāna drošuma īpašības, lietojot pacientiem kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, bija tādas pašas kā pacientiem ar hipertensiju.

Informācija par tālāk minētajām blakusparādībām apkopota no kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem pacientiem, kam ārstēta hipertensija, un no pēcreģistrācijas ziņojumiem.

Sarakstā ir ņemtas vērā arī nopietnas nevēlamās blakusparādības un blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc terapija un par kurām ziņots trīs klīniskos ilgtermiņa pētījumos ar 21 642 pacientiem, kam telmisartāns lietots kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai līdz sešiem gadiem ilgi.

#### Tabulārs blakusparādību apkopojums

Blakusparādības sarindotas pēc to biežuma:

ļoti bieži ( $>1/10$ ); bieži ( $>1/100$  līdz  $<1/10$ ); retāk ( $>1/1000$  līdz  $<1/100$ ); reti ( $>1/10\ 000$  līdz  $<1/1000$ ); ļoti reti ( $<1/10\ 000$ ).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### Infekcijas un infestācijas

|        |                                                                                                   |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk: | Urīnceļu infekcija, ieskaitot cistītu, augšējo elpceļu infekcija, ieskaitot faringītu un sinusītu |
| Reti:  | Sepse, ieskaitot fatālu iznākumu <sup>1</sup>                                                     |

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

|        |                                |
|--------|--------------------------------|
| Retāk: | Anēmija                        |
| Reti:  | Eozinofīlija, trombocitopēnija |

#### Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: Anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība

#### Vielmaiņas un uztures traucējumi

Retāk: Hiperkaliēmija

Reti: Hipoglikēmija (diabēta slimniekiem)

#### Psihiskie traucējumi

Retāk: Bezmiegs, depresija

Reti: Nemiers

#### Nervu sistēmas traucējumi

Retāk: Sinkope

Reti: Miegainība

#### Acu bojājumi

Reti: Redzes traucējumi

#### Ausu un labirinta bojājumi

Retāk: Vertigo

#### Sirds funkcijas traucējumi

Retāk: Bradikardija

Reti: Tahikardija

#### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: Hipotensija<sup>2</sup>, ortostatiska hipotensija

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības

Retāk: Aizdusa, klepus

Ļoti reti: Intersticiāla plaušu slimība<sup>4</sup>

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Retāk: Sāpes vēderā, caureja, dispepsija, meteorisms, vemšana

Reti: Sausuma sajūta mutē, nepatīkama sajūta vēderā, garšas sajūtas izmaiņas

#### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Reti: Patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi<sup>3</sup>

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Retāk: Nieze, hiperhidroze, izsitumi

Reti: Angioneirotiska tūska (arī fatāli gadījumi), ekzēma, apsārtums, nātrene, zāļu izraisīti izsitumi, toksiski izsitumi uz ādas

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Retāk: Sāpes mugurā (t.sk. išialģija), muskuļu krampji, mialģija

Reti: Artralģija, sāpes ekstremitātē, cīpslu sāpes (tendinītam līdzīgi simptomi)

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Retāk: Nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Retāk: Sāpes krūtīs, astēnija (vājums)

Reti: Gripai līdzīga saslimšana

## Izmeklējumi

|       |                                                                                                                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk | Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs                                                                                                                  |
| Reti: | Pazemināts hemoglobīna līmenis, paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs, paaugstināts aknu enzīmu līmenis, paaugstināts kreatīnfosfatāzes līmenis asinīs |

<sup>1,2,3,4</sup>: sīkākai informācijai skatīt apakšpunktu *Atsevišķu blakusparādību apraksts*

### Atsevišķu blakusparādību apraksts

#### Sepse

PROFESS pētījumā tika novērots paaugstināts sepses biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo. Šie gadījumi var būt sagādīšanās vai saistīti ar līdz šim nezināmu mehānismu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Hipotensija

Bieži ziņots pacientiem ar kontrolētu asinsspiedienu, kas ārstēti ar telmisartānu kardiovaskulārās saslimstības mazināšanai, lietojot to papildus standarta terapijai.

#### Patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi

Visbiežāk patoloģiska aknu darbība/aknu darbības traucējumi novēroti pēc- mārketinga pētījumos japāņu pacientiem. Japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šīs blakusparādības.

#### Intersticiāla plaušu slimība

Intersticiālas plaušu slimības gadījumi ir novēroti pēc- mārketinga pētījumos, saistībā ar īslaicīgu telmisartāna lietošanu. Tomēr cēloniska saistība nav atzīta.

#### Zarnu angioedēma

Ir ziņots par zarnu angioedēmas gadījumiem pēc angiotensīna II receptoru antagonistu lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Par pārdozēšanu cilvēkam ir pieejama ierobežota informācija.

#### Simptomi

Pamanāmākie telmisartāna pārdozēšanas simptomi bija hipotensija un tahikardija; ziņots arī par bradikardiju, reiboņiem, kreatinīna līmeņa serumā paaugstināšanos un akūtu nieru mazspēju.

#### Ārstēšana

Telmisartānu nevar izvadīt ar hemodialīzi. Pacients uzmanīgi jānovēro, terapijai jābūt simptomātiskai un uzturošai. Ārstēšana atkarīga no laika, kas pagājis pēc zāļu lietošanas un simptomu smaguma pakāpes. Ieteicams izraisīt vemšanu un/vai veikt kuņģa skalošanu. Pārdozēšanas ārstēšanai var būt noderīga aktivētā ogle. Nepieciešama bieža seruma kreatinīna un elektrolītu kontrole. Ja attīstās hipotensija, pacientu jānogulda un ātri jāievada sāls un šķidruma aizvietotāji.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: angiotensīna II receptoru blokatori, monopreparāti, ATĶ kods: C09CA07

### Darbības mehānisms

Telmisartāns, lietojot perorāli, ir aktīvs un specifisks angiotensīna II receptoru (AT<sub>1</sub> tipa) antagonists. Telmisartāns ar ļoti augstu afinitāti izspiež angiotensīnu II no tā piesaistes vietas ar AT<sub>1</sub> apakštipa receptoriem; no šīs piesaistes ir atkarīga zināmā angiotensīna II iedarbība. Telmisartānam nepiemīt daļēja agonista aktivitāte uz AT<sub>1</sub> receptoriem. Telmisartāns selektīvi saistās ar AT<sub>1</sub> receptoriem. Piesaiste ir ilgstoša. Telmisartānam nav afinitātes pret citiem receptoriem, ieskaitot AT<sub>2</sub> un citus mazāk pētītos AT receptorus. Nav zināma šo receptoru funkcionālā loma, kā arī to iespējamās superstimulācijas efekts ar angiotensīnu II, kura līmeni paaugstina telmisartāns. Telmisartāns pazemina plazmas aldosterona līmeni. Telmisartāns neinhibē cilvēka plazmas renīnu un nebloķē jonu kanālus. Telmisartāns neinhibē angiotensīnu konvertējošo enzīmu (kinināzi II), tas ir enzīms, kas arī noārda bradikinīnu. Tāpēc nav gaidāms, ka telmisartāns varētu potencēt ar bradikinīnu saistītos nevēlamos efektus.

Cilvēkam telmisartāns devā 80 mg gandrīz pilnīgi inhibē angiotensīna II izraisīto asinsspiediena paaugstināšanos. Inhibējošā iedarbība saglabājas vairāk kā 24 stundas, to var novērot līdz pat 48 stundām.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### Esenciālās hipertensijas ārstēšana

Pēc pirmās telmisartāna devas antihipertensīvā iedarbība pakāpeniski parādās 3 stundu laikā. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās parasti tiek sasniegta 4 līdz 8 nedēļās pēc terapijas sākuma un saglabājas ilgstošas terapijas laikā.

Antihipertensīvā iedarbība stabili saglabājas ilgāk nekā 24 stundas pēc devas ieņemšanas, ieskaitot pēdējās 4 stundas pirms nākošās devas; tas pierādīts veicot ambulatorus asinsspiediena mērījumus. To pierāda minimālās un maksimālās koncentrācijas attiecība, kas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos pēc telmisartāna 40 mg un 80 mg devu lietošanas konstanti turējās virs 80%. Tā ir neapšaubāma tendence, ka sistoliskā asinsspiediena (SAS) atgriešanās izejas līmenī ir saistīta ar devas un laika attiecību. Attiecībā uz diastolisko asinsspiedienu (DAS), šie dati bija nepārlicieši.

Pacientiem ar hipertensiju telmisartāns samazina gan sistolisko, gan diastolisko asinsspiedienu, neietekmējot pulsa frekvenci. Zāļu diurētiskās un nātrijurētiskās aktivitātes nozīme hipotensīvās iedarbības nodrošināšanā vēl nav noteikta. Telmisartāna hipotensīvā iedarbība ir salīdzināma ar citu antihipertensīvo līdzekļu grupu medikamentu hipotensīvo iedarbību (to pierāda klīniskie pētījumi, kuros salīdzināti telmisartāns ar amlodipīnu, atenololu, enalaprilu, hidrohlortiazīdu un lizinoprilu).

Pēkšņi pārtraucot terapiju ar telmisartānu, asinsspiediens pakāpeniski vairāku dienu laikā atgriežas pirmsterapijas līmenī, bez novērotas atsienas efekta hipertensijas.

Klīniskā pētījumā, kurā tieši salīdzināja divus hipotensīvās terapijas veidus, konstatēja, ka sauss klepus daudz retāk bija sastopams telmisartāna grupā nekā angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru grupā.

#### Kardiovaskulāra aizsardzība

**ONTARGET** pētījumā (Klīniskais pētījums par nepārtrauktas telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējo vērtēto raksturlielumu – *ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) tika salīdzināta telmisartāna, ramiprila un telmisartāna un ramiprila kombinācijas ietekme uz kardiovaskulāro galarezultātu 25 620 pacientiem no 55 gadu vecuma, kam anamnēzē bija koronāra sirds slimība, insults, TIL, perifēro artēriju slimība vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu (piemēram, retinopātiju, kreisā kambara hipertrofiju, makro- vai mikroalbuminūriju), kas atspoguļo kardiovaskulārās slimības riska populāciju.

Pacienti nejaušināti tika iedalīti vienā no šādām trim terapijas grupām: 80 mg telmisartāna (n = 8 542), 10 mg ramiprila (n = 8 576) vai 80 mg telmisartāna un 10 mg ramiprila kombinācija (n = 8 502), un viņus uzraudzīja vidēji 4,5 gadus.

Mazinot kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta, neletāla insulta vai sastrēguma sirds mazspējas izraisītas stacionēšanas primāro salikto vērtēto raksturlielumu, telmisartāns bija līdzvērtīgs ramiprilam. Primārā vērtētā raksturlieluma sastopamības biežums telmisartāna (16,7%) un ramiprila (16,5%) grupā bija līdzīgs. Salīdzinot ar ramiprila lietotājiem, pacientiem telmisartāna terapijas grupā riska attiecība bija 1,01 (97,5% TI 0,93 - 1,10, p (līdzvērtīguma) = 0,0019 pie robežvērtības 1,13). Visu cēloņu mirstības biežums bija attiecīgi 11,6% un 11,8% pacientiem, kas ārstēti ar telmisartānu vai ramiprilu.

Telmisartāna un ramiprila efektivitāte bija vienāda, vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā vērtētā raksturlieluma – kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta [0,99 (97,5% TI 0,90 - 1,08, p (līdzvērtīguma) = 0,0004)], kas bija primārais vērtētais raksturlielums atsaucēs pētījumā HOPE (Sirds galarezultātu profilakses vērtējuma pētījums – *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*), kurā ramiprila darbība tika salīdzināta ar placebo.

TRANSCEND pētījumā pacienti ar AKE-I nepanesību, bet pārējiem iekļaušanas kritērijiem tādiem pašiem kā ONTARGET pētījumā, tika nejaušināti iedalīti grupās, lai lietotu telmisartānu 80 mg (n=2954) vai placebo (n=2972) papildus standarta terapijai. Vidējais novērošanas periods bija 4 gadi un 8 mēneši. Netika atklātas statistiski nozīmīgas primārā saliktā vērtētā raksturlieluma (kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta, neletāla insulta vai sastrēguma sirds mazspējas izraisītas stacionēšanas) sastopamības atšķirības (15,7% telmisartāna un 17,0% placebo grupā ar riska attiecību 0,92 (95% TI 0,81 – 1,05, p = 0,22). Netika iegūti pierādījumi par telmisartāna lietošanas ieguvumu, salīdzinot ar placebo, vērtējot pēc iepriekš noteikta sekundārā saliktā vērtētā raksturlieluma - kardiovaskulāru cēloņu izraisītas nāves, neletāla miokarda infarkta un neletāla insulta [0,87 (95% TI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Netika iegūti pierādījumi par ieguvumu attiecībā uz kardiovaskulāro mirstību (risku attiecība 1,03, 95% TI 0,85 – 1,24).

Pacientiem, kas lietoja telmisartānu, par klepu un angioneirotisko tūsku ziņoja retāk nekā pacientiem, kas lietoja ramiprilu, savukārt par hipotensiju biežāk ziņoja telmisartāna terapijas grupā.

Telmisartāna lietošana kombinācijā ar ramiprilu neradīja papildu ieguvumu, salīdzinot ar ramiprila vai telmisartāna monoterapiju. Kardiovaskulāro cēloņu un visu cēloņu izraisītā mirstība kombinētās terapijas grupā bija skaitliski lielākas. Bez tam kombinētās terapijas grupā tika novērots nozīmīgi lielāks hiperkaliēmijas, nieru mazspējas, hipotensijas un sinkopes biežums. Tādēļ šai pacientu grupā telmisartāna un ramiprila kombinācijas lietošana nav ieteicama.

PROFESS („*Prevention Regimen for Effectively avoiding Secondary Strokes*”) pētījumā pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, kuriem nesen bijis insults, tika novērots paaugstināts sepses biežums telmisartāna grupā, salīdzinot ar placebo, 0,70% pret 0,49% [RR 1,43 (95% ticamības intervāls 1,00-2,06)]; fatālas sepses biežums bija paaugstināts telmisartāna grupas pacientiem (0,33%) pret placebo grupas pacientiem (0,16%) [RR 2,07% (95% ticamības intervāls 1,14-3,76)]. Novērotais paaugstinātais sepses gadījumu biežums telmisartāna lietotājiem var būt sagādīšanās vai arī saistīts ar līdz šim nezināmu mehānismu.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

### Pediatriskā populācija

Tolura drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

Asinsspiediena pazeminošais efekts divām telmisartāna devām tika novērtēts 76 hipertensijas pacientiem ar izteiktu lieko svaru vecumā no 6 līdz < 18 gadiem (ķermeņa masa  $\geq 20$  kg un  $\leq 120$  kg, vidēji 74,6 kg) pēc telmisartāna 1 mg/kg (n=29 ārstētie) vai 2 mg/kg (n=31 ārstētie) lietošanas 4. nedēļas. Sekundārās hipertensijas pacienti netika vērtēti, jo netika iekļauti. Dažiem pētījuma pacientiem tika lietotas lielākas devas kā rekomendēts hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem, sasniedzot 160 mg dienas devu, kāda tika pētīta pieaugušajiem. Pēc vecuma grupu efekta pielāgošanas, vidējās SAS izmaiņas no sākuma punkta (primārais mērķis) bija -14,5 (1,7) mmHg telmisartāna 2 mg/kg grupā, -9,7 (1,7) mmHg telmisartāna 1 mg/kg grupā un -6,0 (2,4) placebo grupā. Pielāgotās DAS izmaiņas no sākuma punkta bija -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg un -3,5 (2,1) mmHg attiecīgi. Izmaiņa bija devu atkarīga. Šajā pētījumā iegūtie drošuma dati pacientiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem kopumā bija līdzīgi tiem, kādi novēroti pieaugušajiem. Telmisartāna drošums ilgstošas ārstēšanas laikā bērniem un pusaudžiem netika novērtēts.

Paaugstināta eozinofīlija, kas tika ziņota šajā pacientu populācijā, nav ziņota pieaugušajiem. Tās klīniskais nozīmīgums un saistība nav zināms.

Šie klīnisko pētījumu dati nedod iespēju izdarīt secinājumus par telmisartāna efektivitāti un drošumu hipertensijas pacientiem pediatriskajā populācijā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

### Uzsūkšanās

Telmisartāna absorbcija ir ātra, lai gan absorbētais daudzums ir mainīgs. Telmisartāna vidējā absolūtā biopieejamība ir apmēram 50%. Lietojot telmisartānu ēšanas laikā, telmisartāna plazmas koncentrācijas-laika zemlīknes laukuma (AUC<sub>0-∞</sub>) samazināšanās mainās no apmēram 6% (40 mg devai) līdz apmēram 19% (160 mg devai). 3 stundas pēc lietošanas plazmas koncentrācija, lietojot ēšanas laikā un tukšā dūšā, ir līdzīga.

### Lineāra/nelineāra kinētika

Maz ticams, ka neliela AUC mazināšanās varētu izraisīt terapeitiskās iedarbības samazināšanos. Starp devu un līmeni plazmā nav lineāras sakarības. Devās virs 40 mg C<sub>max</sub> un mazākā mērā AUC palielinās disproporcionāli.

### Izkliede

Telmisartāns lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,5%), galvenokārt ar albumīnu un  $\alpha$ -1 skābo glikoproteīnu. Vidējais stablais šķīstamais sadales tilpums ( $V_{dss}$ ) ir apmēram 500 l.

#### Biotransformācija

Telmisartāns metabolizējas pirmējam savienojumam saistoties pie glikuronīda. Konjugātam nav konstatēta farmakoloģiskā aktivitāte.

#### Eliminācija

Telmisartānam raksturīga bieksponeciāla noārdīšanās farmakokinētika ar terminālo eliminācijas pusperiodu >20 stundām. Maksimālā plazmas koncentrācija ( $C_{max}$ ) un mazākā mērā plazmas koncentrācijas-laika zemlīknes laukums (AUC) palielinās disproporcionāli devai. Lietojot telmisartānu ieteicamās devās, nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu akumulāciju. Sievietēm novēroja augstāku plazmas koncentrāciju nekā vīriešiem, bez būtiskas ietekmes uz efektivitāti.

Pēc perorālas (un intravenozas) ievadīšanas telmisartāns gandrīz pilnīgi izdalās ar fēcēm, galvenokārt neizmainītā veidā. Kumulatīvā urīna ekskrecija ir <1% no devas. Kopējais plazmas klīrenss ( $Cl_{tot}$ ) ir augsts (apmēram 1000 ml/min) salīdzinot ar aknu asins plūsmu (apmēram 1500 ml/min).

#### *Speciālas populācijas*

##### Pediatriskā populācija

Telmisartāna divu devu farmakokinētika tika pētīta kā sekundārais mērķis hipertensijas pacientiem (n=57) vecumā no 6 līdz < 18 gadiem, 4 nedēļas lietojot telmisartānu 1 mg/kg vai 2 mg/kg. Farmakokinētiskie mērķi ietvēra telmisartāna līdzsvara stāvokļa noteikšanu bērniem un pusaudžiem, un vecuma- atkarīgu izmaiņu izpēti. Lai arī pētījums bija pārāk mazs nozīmīgiem farmakokinētiskiem izvērtējumiem bērniem līdz 12 gadu vecumam, rezultāti ir lielā mērā vienādi ar pieaugušo datiem un apstiprina telmisartāna nelineāru kinētiku, īpaši  $C_{max}$ .

##### Dzimums

Novēroja plazmas koncentrācijas atšķirību starp dzimumiem,  $C_{max}$  un AUC sievietēm bija apmēram 3 un attiecīgi 2 reizes augstāka nekā vīriešiem.

##### Gados vecāki cilvēki

Telmisartāna farmakokinētika neatšķiras gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kas jaunāki par 65 gadiem.

##### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem tika novērota plazmas koncentrācijas dubultošanās. Tomēr pacientiem ar nieru mazspēju, kuriem tika veikta dialīze, novēroja zemāku plazmas koncentrāciju. Pacientiem ar nieru mazspēju telmisartāns cieši saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc to nevar izvadīt ar dialīzi. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nemainās.

##### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem farmakokinētikas pētījumos konstatēja absolūtās biopieejamības palielināšanos tuvu 100%. Eliminācijas pusperiods pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nemainās.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Preklīniskos drošuma pētījumos devas, kas bija salīdzināmas ar klīniskām terapeitiskām devām, normotensīviem dzīvniekiem samazināja sarkano asins šūnu parametrus (eritrocītus, hemoglobīnu, hematokrītu), izmainīja nieru hemodinamiku (palielināja asins urīnvielas slāpekli un kreatinīnu), kā arī palielināja seruma kālija līmeni. Suņiem novēroja renālu tubulāru dilatāciju un atrofiju. Suņiem un žurkām novēroja kuņģa gļotādas bojājumus (erozijas, čūlas vai iekaisumu). Šīs farmakoloģiska rakstura blakusparādības, kas pazīstamas no preklīniskiem pētījumiem ar angiotensīnu konvertējošo enzīma inhibitoriem un angiotensīna II receptoru antagonistiem, novērsa papildus perorāli ordinējot

sāli.

Abām sugām novēroja palielinātu plazmas renīna aktivitāti un nieru jukstaglomerulāro šūnu hipertrofiju/hiperplāziju. Šīm izmaiņām, kā arī angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoru un citu angiotensīna II receptoru antagonistu grupas efektam šķiet nav klīniskas nozīmes.

Nav tiešu teratogēniskas iedarbības pierādījumu, taču telmisartāna toksisku devu lietošanas laikā tika novērots efekts uz pēcnācēju postnatālo attīstību, piemēram, ķermeņa masas samazināšanās un novēlota acu atvēršanās.

Pētījumos *in vitro* mutagenitāte un būtiska klastrogēnā aktivitāte netika pierādīta; žurkām un pelēm netika pierādīta karcinogenitāte.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Povidons (K30)  
Meglumīns  
Nātrija hidroksīds  
Laktozes monohidrāts  
Sorbīts (E420)  
Magnija stearāts

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.  
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

OPA/Al/PVH Al blisteri. Katrā blisterī ir 7 vai 10 tabletes.

Iepakojuma lielumi: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 un 100 tabletes kastītē.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Nav īpašu prasību.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 4. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 19. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

#### **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Zāļu lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

#### **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

#### **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zālupperiodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstam)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

#### **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riskvadības pārvaldības plāns plāns (RPP)**

Nav piemērojams.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tolura 40 mg tabletes

telmisartanum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 40 mg telmisartāna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420). Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

tablete

14 tabletes  
28 tabletes  
30 tabletes  
56 tabletes  
84 tabletes  
90 tabletes  
98 tabletes  
100 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tolura 40 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

|                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES</b><br><b>BLISTERIS/AI/PVH AI</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                          |
|--------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------|

Tolura 40 mg tabletes

telmisartanum

|                                                        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS</b> |
|--------------------------------------------------------|

KRKA

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                |
|----------------|
| <b>5. CITA</b> |
|----------------|

Tikai blisteriem, kas satur 7 tabletes

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tolura 80 mg tabletes

telmisartanum

**2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)**

Katra tablete satur 80 mg telmisartāna.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Satur laktozes monohidrātu un sorbītu (E420). Sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

tablete

14 tabletes

28 tabletes

30 tabletes

56 tabletes

84 tabletes

90 tabletes

98 tabletes

100 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Tolura 80 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS/AI/PVH AI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tolura 80 mg tabletes

telmisartanum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

KRKA

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

Tikai blisteriem, kas satur 7 tabletes

P.

O.

T.

C.

Pk.

S.

Sv.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Tolura 40 mg tabletes**

telmisartanum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiē ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Tolura un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tolura lietošanas
3. Kā lietot Tolura
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tolura
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Tolura un kādam nolūkam tās lieto**

Tolura pieder zāļu grupai, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns II ir viela, kas veidojas Jūsu organismā un sašaurina Jūsu asinsvadus, tā paaugstinot Jūsu asinsspiedienu. Tolura bloķē angiotensīna II iedarbību, atslābinot asinsvadus, un Jūsu asinsspiediens samazinās.

**Tolura tiek lietots**, lai pieaugušajiem ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (esenciālu hipertensiju). „Esenciāla” nozīmē, ka paaugstinātam asinsspiedienam nav citi iemesli.

Ja neārstē augstu asinsspiedienu, tas bojā asinsvadus vairākos orgānos, kas dažkārt var izraisīt sirdslēkmi, sirds vai nieru mazspēju, insultu vai aklumu. Parasti pirms bojājuma rašanās nerodas augsta asinsspiediena simptomi. Tādēļ svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārliecinātos, ka tas ir normas robežās.

**Tolura lieto arī**, lai mazinātu sirds-asinsvadu notikumu (piemēram, sirdslēkmes vai insulta) sastopamību riska grupas pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir samazināta vai bloķēta sirds vai kāju asins piegāde, ir bijis insults vai ir augsta riska cukura diabēts. Jūsu ārsts Jums pateiks, ja esat šāda augsta riska grupā.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Tolura lietošanas**

**Nelietojiet Tolura šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Labāk izvairīties no Tolura lietošanas arī grūtniecības sākumā- skatīt. sadaļu par grūtniecību).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, piemēram, holestāze vai žultsceļu obstrukcija (žults drenāžas problēmas no aknām un žultspūšļa) vai kāda cita smaga aknu slimība.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēts ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Tolura lietošanas pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no turpmāk minētiem stāvokļiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai nieres transplantāts.
- Nieru artērijas stenoze (asinsvadu sašaurināšanās vienā vai abās nierēs).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā, kopā ar dažādu minerālvielu disbalansu asinīs).
- Pazemināts asinsspiediens (hipotensija), kas varētu rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs ūdens zudums organismā) vai sāls trūkums diurētisku līdzekļu lietošanas dēļ (urīndzenošas tabletes), diēta ar mazu sāls saturu, caureja vai vemšana.
- Augsts kālija līmenis asinīs.
- Cukura diabēts.

Konsultējieties ar ārstu pirms Tolura lietošanas:

- Ja Jūs lietojat digoksīnu.
- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
  - aliskirēnu.

Ja pēc Tolura lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Tolura lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Tolura nav ieteicams grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat šajā periodā (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

Ķirurģiskas operācijas vai narkozes gadījumā, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Tolura.

Tolura var mazāk efektīvi mazināt asinsspiedienu melnās rases pacientiem.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Tolura šādos gadījumos”.

### **Bērni un pusaudži**

Tolura lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

### **Citas zāles un Tolura**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārsts var mainīt šo citu zāļu devu vai veikt citus piesardzības pasākumus. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošanu. Tas īpaši attiecas uz zālēm, kas minētas turpmāk un tiek lietotas vienlaikus ar Tolura:

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, sāls aizstājēji, kas satur kāliju, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi (urīndzenošas tabletes), AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, NPL (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, aspirīns vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprims.
- Diurētiski līdzekļi (urīndzenošas tabletes), īpaši lietojot lielas devas kopā ar Tolura, var rasties izteikts ūdens zudums organismā un zems asinsspiediens (hipotensija).
- Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Tolura šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Digoksīns.

Tolura iedarbība var pasliktināties, vienlaikus lietojot NPL (nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, aspirīnu vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Tolura var pastiprināt citu paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai lietotu zāļu vai zāļu ar asinsspiediena mazinošas darbības potenciālu (piem. baklofēns, amifostīns) asinsspiedienu mazinošo darbību.

Turklāt, zemu asinsspiedienu var sekmēt alkohols, barbiturāti, narkotikas vai antidepresanti. Jūs to variet novērot kā reiboni pieceloties. Jums jākonsultējas ar ārstu, lai Tolura lietošanas laikā pielāgotu citu zāļu devu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Visticamāk, ārsts Jums ieteiks pārtraukt Tolura lietošanu jau pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir iestājusies un aizvietot Tolura ar citām zālēm. Tolura nav ieteicams grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša.

#### Barošana ar krūti

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Tolura lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts piemeklēs Jums citas zāles, ja vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši, ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdainis.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem cilvēkiem ir reibonis vai nogurums Tolura lietošanas laikā. Ja jūtat reiboni vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

### **Tolura satur laktozi un sorbītu (E420).**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur 149,8 mg sorbīta katrā tabletē. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

## **3. Kā lietot Tolura**

Vienmēr lietojiet Tolura tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Tolura deva ir viena tablete dienā. Mēģiniet lietot tableti vienā laikā katru dienu. Jūs varat lietot Tolura kopā ar ēdienu vai atsevišķi. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu. Ir svarīgi lietot Tolura katru dienu, kamēr ārsts dod citus norādījumus. Ja Jums liekas, ka Tolura iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lai kontrolētu asinsspiedienu 24 stundas dienā, parastā Tolura deva augsta asinsspiediena ārstēšanai vairumam pacientu ir 40 mg tablete vienreiz dienā. Tomēr dažreiz ārsts var nozīmēt Jums zemāku (20 mg) vai augstāku (80 mg) devu. Tolura tabletes nevar dalīt, līdz ar to tās nav piemērotas pacientiem, kuriem ir nepieciešama 20 mg telmisartāna deva. Šiem pacientiem ir pieejamas līdzvērtīgas zāles ar tādu pašu aktīvo vielu. Tolura var lietot, kombinējot ar diurētisku līdzekli, kā hidrohlortiazīds, kam, kā pierādīts, piemīt papildus asinsspiedienu mazinoša iedarbība.

Sirds-asinsvadu notikumu mazināšanai parastā Tolura deva ir viena 80 mg tablete reizi dienā. Profilaktiskās terapijas ar Tolura 80 mg sākumā bieži jākontrolē asinsspiediens.

Ja Jūsu aknas nedarbojas labi, parastā deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā.

#### **Ja esat lietojis Tolura vairāk nekā noteikts**

Ja nejausi esat lietojis par daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvējās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Tolura**

Ja aizmirsāt lietot savas zāles, neuztraucieties. Lietojiet tās tiklīdz atceraties un turpiniet lietošanu kā iepriekš. Ja nelietojāt tableti vienu dienu, lietojiet parasto devu nākošajā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstas atsevišķas devas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:**

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība sekojošos gadījumos:

Sepse\* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli.

Tolura iespējamās sekojošas blakusparādības:

#### Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

zems asinsspiediens (hipotensija), pacientiem lietojot sirds-asinsvadu notikumu mazināšanai.

#### Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

Urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu trūkums (anēmija), augsts kālija līmenis, iemigšanas grūtības, skumju sajūta (depresija), ģībšana (sinkope), reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība (bradikardija), pazemināts asinsspiediens (hipotensija), pacientiem ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, reibonis pieceloties (ortostatiska hipotensija), aizdusa, klepus, sāpes vēderā, caureja, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, vemšana, nieze, pastiprināta svīšana, zāļu izraisīti izsitumi, muguras sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes (mialģija), nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja, sāpes krūtīs, vājums un paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

#### Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

Sepse\* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā, kas var būt nāvējoša), noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), trauksmes sajūta, miegainība, traucēta redze, ātra sirdsdarbība (tahikardija), sausuma sajūta mutē, kuņģa darbības traucējumi, garšas sajūtas izmaiņas, aknu darbības traucējumi (japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska), ekzēma (ādas bojājums), ādas apsārtums, nātrene, smagi zāļu izraisīti izsitumi, locītavu sāpes (artralģija), ekstremitātes sāpes, cīpslu sāpes, gripai līdzīga slimība, pazemināts hemoglobīna (asins olbaltumviela) līmenis, paaugstināts urīnskābes, paaugstināts aknu enzīmu vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

#### Loti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 lietotājiem):

Progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība)\*\*

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

Zarnu angioedēma: pēc līdzīgu zāļu lietošanas ir ziņots par zarnu pietūkumu, kas izpaužas ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

\*Tas varēja notikt sagādīšanās pēc vai var būt saistīts ar vēl nezināmu mehānismu.

\*\* Progresējoši plaušu audu bojājumu gadījumi ir novēroti telmisartāna lietošanas laikā. Tomēr cēloniska saistība ar telmisartānu nav atzīta.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Tolura**

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Tolura satur**

- Aktīvā viela ir telmisartāns. Katra tablete satur 40 mg telmisartāna.
- Citas sastāvdaļas ir povidons, meglumīns, nātrijs hidroksīds, laktozes monohidrāts, sorbīts (E420) un magnija stearāts. Skatīt 2. punktu "Tolura satur laktozi un sorbītu (E420)".

#### **Tolura ārējais izskats un iepakojums**

40 mg: baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, ovālas tabletes.

Tolura pieejama blisteriekajosumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

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

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Tolura 80 mg tabletes**

telmisartanum

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Tolura un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Tolura lietošanas
3. Kā lietot Tolura
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Tolura
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Tolura un kādam nolūkam tās lieto**

Tolura pieder zāļu grupai, kas pazīstama kā angiotensīna-II receptoru antagonisti. Angiotensīns II ir viela, kas veidojas Jūsu organismā un sašaurina Jūsu asinsvadus, tā paaugstinot Jūsu asinsspiedienu. Tolura bloķē angiotensīna II iedarbību, atslābinot asinsvadus, un Jūsu asinsspiediens samazinās.

**Tolura tiek lietots**, lai pieaugušajiem ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu (esenciālu hipertensiju). „Esenciāla” nozīmē, ka paaugstinātam asinsspiedienam nav citi iemesli.

Ja neārstē augstu asinsspiedienu, tas bojā asinsvadus vairākos orgānos, kas dažkārt var izraisīt sirdslēkmi, sirds vai nieru mazspēju, insultu vai aklumu. Parasti pirms bojājuma rašanās nerodas augsta asinsspiediena simptomi. Tādēļ svarīgi regulāri mērīt asinsspiedienu, lai pārliecinātos, ka tas ir normas robežās.

**Tolura lieto arī**, lai mazinātu sirds-asinsvadu notikumu (piemēram, sirdslēkmes vai insulta) sastopamību riska grupas pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir samazināta vai bloķēta sirds vai kāju asins piegāde, ir bijis insults vai ir augsta riska cukura diabēts. Jūsu ārsts Jums pateiks, ja esat šāda augsta riska grupā.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Tolura lietošanas**

**Nelietojiet Tolura šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija pret telmisartānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja esat grūtniece vairāk nekā 3 mēnešus. (Labāk izvairīties no Tolura lietošanas arī grūtniecības sākumā- skatīt. sadaļu par grūtniecību).
- Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, piemēram, holestāze vai žultsceļu obstrukcija (žults drenāžas problēmas no aknām un žultspūšļa) vai kāda cita smaga aknu slimība.
- Ja Jums ir cukura diabēts vai nieru darbības traucējumi un Jūs tiekat ārstēti ar aliskirēnu saturošām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, pirms Tolura lietošanas pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijis kāds no turpmāk minētiem stāvokļiem vai slimībām:

- Nieru slimība vai nieres transplantāts.
- Nieru artērijas stenoze (asinsvadu sašaurināšanās vienā vai abās nierēs).
- Aknu slimība.
- Sirdsdarbības traucējumi.
- Paaugstināts aldosterona līmenis (ūdens un sāls aizture organismā, kopā ar dažādu minerālvielu disbalansu asinīs).
- Pazemināts asinsspiediens (hipotensija), kas varētu rasties, ja Jums ir dehidratācija (pārmērīgs ūdens zudums organismā) vai sāls trūkums diurētisku līdzekļu lietošanas dēļ (urīndzenošas tabletes), diēta ar mazu sāls saturu, caureja vai vemšana.
- Augsts kālija līmenis asinīs.
- Cukura diabēts.

Konsultējieties ar ārstu pirms Tolura lietošanas:

- Ja Jūs lietojat digoksīnu.
- Ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai:
  - AKE inhibitoru (piemēram, enalaprilu, lizinoprilu, ramiprilu), it īpaši, ja Jums ir ar diabētu saistīti nieru darbības traucējumi.
  - aliskirēnu.

Ja pēc Tolura lietošanas Jums rodas sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana vai caureja, konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts izlems par turpmāku ārstēšanu. Nepārtrauciet Tolura lietošanu pēc saviem ieskatiem.

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība. Tolura nav ieteicams grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat šajā periodā (skatīt apakšpunktu par grūtniecību).

Ķirurģiskas operācijas vai narkozes gadījumā, Jums jāpastāsta ārstam, ka lietojat Tolura.

Tolura var mazāk efektīvi mazināt asinsspiedienu melnās rases pacientiem.

Jūsu ārsts var regulāri pārbaudīt Jūsu nieru funkcijas, asinsspiedienu un elektrolītu (piemēram, kālija) līmeni asinīs.

Skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Tolura šādos gadījumos”.

### **Bērni un pusaudži**

Tolura lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

### **Citas zāles un Tolura**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Jūsu ārsts var mainīt šo citu zāļu devu vai veikt citus piesardzības pasākumus. Dažos gadījumos Jums var būt jāpārtrauc kādu zāļu lietošanu. Tas īpaši attiecas uz zālēm, kas minētas turpmāk un tiek lietotas vienlaikus ar Tolura:

- Litiju saturošas zāles dažu depresijas veidu ārstēšanai.
- Zāles, kas var palielināt kālija līmeni asinīs, piemēram, sāls aizstājēji, kas satur kāliju, kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi (urīndzenošas tabletes), AKE inhibitori, angiotensīna II receptoru antagonisti, NPL (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, aspirīns vai ibuprofēns), heparīns, imūnsupresanti (piemēram, ciklosporīns vai takrolīms) un antibiotika trimetoprimis.
- Diurētiski līdzekļi (urīndzenošas tabletes), īpaši lietojot lielas devas kopā ar Tolura, var rasties izteikts ūdens zudums organismā un zems asinsspiediens (hipotensija).
- Ja Jūs lietojat AKE inhibitoru vai aliskirēnu (skatīt arī informāciju apakšpunktā „Nelietojiet Tolura šādos gadījumos” un „Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Digoksīns.

Tolura iedarbība var pasliktināties, vienlaikus lietojot NPL (nesteroīdus pretiekaisuma līdzekļus, piemēram, aspirīnu vai ibuprofēnu) vai kortikosteroīdus.

Tolura var pastiprināt citu paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai lietotu zāļu vai zāļu ar asinsspiediena mazinošas darbības potenciālu (piem. baklofēns, amifostīns) asinsspiedienu mazinošo darbību.

Turklāt, zemu asinsspiedienu var sekmēt alkohols, barbiturāti, narkotikas vai antidepresanti.

Jūs to variet novērot kā reiboni piecēloties. Jums jākonsultējas ar ārstu, lai Tolura lietošanas laikā pielāgotu citu zāļu devu.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Jums jāpastāsta savam ārstam, ja domājat, ka Jums ir (vai varētu būt) iestājusies grūtniecība.

Visticamāk, ārsts Jums ieteiks pārtraukt Tolura lietošanu jau pirms grūtniecības iestāšanās vai tiklīdz grūtniecība ir iestājusies un aizvietot Tolura ar citām zālēm. Tolura nav ieteicams grūtniecības sākumā un to nedrīkst lietot pēc trešā grūtniecības mēneša, jo tas var radīt nopietnu kaitējumu Jūsu bērnam, ja to lietojat pēc trešā grūtniecības mēneša.

#### **Barošana ar krūti**

Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai gatvojaties to darīt. Tolura lietošana nav ieteicama mātēm, kas baro bērnu ar krūti un Jūsu ārsts piemeklēs Jums citas zāles, ja vēlaties barot bērnu ar krūti, īpaši, ja Jūsu bērns ir jaundzimušais vai priekšlaicīgi dzimis zīdāinis.

#### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Dažiem cilvēkiem ir reibonis vai nogurums Tolura lietošanas laikā. Ja jūtat reiboni vai nogurumu, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus.

#### **Tolura satur laktozi un sorbītu (E420).**

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur 299,7 mg sorbīta katrā tabletē. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

### **3. Kā lietot Tolura**

Vienmēr lietojiet Tolura tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Tolura deva ir viena tablete dienā. Mēģiniet lietot tableti vienā laikā katru dienu. Jūs varat lietot Tolura kopā ar ēdienu vai atsevišķi. Tabletes jānorij, uzdzerot ūdeni vai citu bezalkoholisku dzērienu. Ir svarīgi lietot Tolura katru dienu, kamēr ārsts dod citus norādījumus. Ja Jums liekas, ka Tolura iedarbība ir par stipru vai par vāju, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lai kontrolētu asinsspiedienu 24 stundas dienā, parastā Tolura deva augsta asinsspiediena ārstēšanai vairumam pacientu ir 40 mg tablete vienreiz dienā. Tomēr dažreiz ārsts var nozīmēt Jums zemāku (20 mg) vai augstāku (80 mg) devu. Tolura tabletes nevar dalīt, līdz ar to tās nav piemērotas pacientiem, kuriem ir nepieciešama 20 mg telmisartāna deva. Šiem pacientiem ir pieejamas līdzvērtīgas zāles ar tādu pašu aktīvo vielu. Tolura var lietot, kombinējot ar diurētisku līdzekli, kā hidrohlortiazīds, kam, kā pierādīts, piemīt papildus asinsspiedienu mazinoša iedarbība.

Sirds-asinsvadu notikumu mazināšanai parastā Tolura deva ir viena 80 mg tablete reizi dienā. Profilaktiskās terapijas ar Tolura 80 mg sākumā bieži jākontrolē asinsspiediens.

Ja Jūsu aknas nedarbojas labi, parastā deva nedrīkst pārsniegt 40 mg vienreiz dienā.

**Ja esat lietojis Tolura vairāk nekā noteikts**

Ja nejausi esat lietojis par daudz tablešu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai tuvējās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu.

**Ja esat aizmirsis lietot Tolura**

Ja aizmirsāt lietot savas zāles, neuztraucieties. Lietojiet tās tiklīdz atceraties un turpiniet lietošanu kā iepriekš. Ja nelietojāt tableti vienu dienu, lietojiet parasto devu nākošajā dienā. **Nelietojiet** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirstas atsevišķas devas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

#### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas un pieprasa nekavējošu medicīnisku palīdzību:**

Jums nekavējoties jāmeklē ārsta palīdzība sekojošos gadījumos:

Sepse\* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska). Šīs blakusparādības ir reti sastopamas (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem), bet ir ārkārtīgi nopietnas un pieprasa nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu un meklēt ārsta palīdzību. Ja šos stāvokļus neārstē, tie var kļūt fatāli.

Tolura iespējamās sekojošas blakusparādības:

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 lietotājiem):

zems asinsspiediens (hipotensija), pacientiem lietojot sirds-asinsvadu notikumu mazināšanai.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 lietotājiem):

Urīnceļu infekcijas, augšējo elpceļu infekcijas (piemēram, rīkles iekaisums, deguna blakusdobumu iekaisums, saaukstēšanās), sarkano asins šūnu trūkums (anēmija), augsts kālija līmenis, iemigšanas grūtības, skumju sajūta (depresija), ģībšana (sinkope), reibonis (vertigo), lēna sirdsdarbība (bradikardija), pazemināts asinsspiediens (hipotensija), pacientiem ārstējot paaugstinātu asinsspiedienu, reibonis piecēloties (ortostatiska hipotensija), aizdusa, klepus, sāpes vēderā, caureja, nepatīkama sajūta vēderā, vēdera uzpūšanās, vemšana, nieze, pastiprināta svīšana, zāļu izraisīti izsitumi, muguras sāpes, muskuļu krampji, muskuļu sāpes (mialģija), nieru bojājums, arī akūta nieru mazspēja, sāpes krūtīs, vājums un paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 lietotājiem):

Sepse\* (parasti dēvēta par asinssaindēšanos, ir smaga infekcija ar visa organisma iesaisti iekaisumā, kas var būt nāvējoša), noteiktu balto asins šūnu skaita palielināšanās (eozinofīlija), mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija), alerģiska reakcija (piemēram, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana, sēkšana, sejas pietūkums vai zems asinsspiediens), zems cukura līmenis asinīs (diabēta slimniekiem), trauksmes sajūta, miegainība, traucēta redze, ātra sirdsdarbība (tahikardija), sausuma sajūta mutē, kuņģa darbības traucējumi, garšas sajūtas izmaiņas, aknu darbības traucējumi (japāņu pacientiem ir lielāka iespēja rast šo blakusparādību), straujš ādas un gļotādas pietūkums (angioneirotiska tūska), ekzēma (ādas bojājums), ādas apsārtums, nātrene, smagi zāļu izraisīti izsitumi, locītavu sāpes (artralģija), ekstremitātes sāpes, cīpslu sāpes, gripai līdzīga slimība, pazemināts hemoglobīna (asins olbaltumviela) līmenis, paaugstināts urīnskābes, paaugstināts aknu enzīmu vai kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 lietotājiem):

Progresējošs plaušu audu bojājums (intersticiāla plaušu slimība)\*\*

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

Zarnu angioedēma: pēc līdzīgu zāļu lietošanas ir ziņots par zarnu pietūkumu, kas izpaužas ar tādiem simptomiem kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja.

\*Tas varēja notikt sagādīšanās pēc vai var būt saistīts ar vēl nezināmu mehānismu.

\*\* Progresējoši plaušu audu bojājumu gadījumi ir novēroti telmisartāna lietošanas laikā. Tomēr cēloniska saistība ar telmisartānu nav atzīta.

#### Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Tolura**

Uzglabāt zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Tolura satur**

- Aktīvā viela ir telmisartāns. Katra tablete satur 80 mg telmisartāna.
- Citas sastāvdaļas ir povidons, meglumīns, nātrija hidroksīds, laktozes monohidrāts, sorbīts (E420) un magnija stearāts. Skatīt 2. punktu "Tolura satur laktozi un sorbītu (E420)".

### **Tolura ārējais izskats un iepakojums**

80 mg: baltas vai gandrīz baltas, abpusēji izliektas, kapsulas formas tabletes.

Tolura pieejama blisteriekajosumos pa 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

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

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

Lai saņemtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

**België/Belgique/Belgien**

KRKA Belgium, SA.

**Lietuva**

UAB KRKA Lietuva

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**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

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)

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu/>.