

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tolura 40 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 149,8 mg sorbitola (E420) in 57 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

40 mg: bele do skoraj bele, izbočene, ovalne tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni pri odraslih:

- z razvito aterotrombotično srčno-žilno boleznijo (anamnezo koronarne srčne bolezni ali možganske kapi ali periferne arterijske bolezni) ali
- s sladkorno boleznijo tipa 2 s potrjeno okvaro tarčnega organa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Običajno učinkovit odmerek je 40 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih učinkuje že dnevni odmerek 20 mg. Kadar s priporočenim odmerkom ne dosežemo želenega znižanja krvnega tlaka, lahko odmerek telmisartana povečamo do največ 80 mg enkrat na dan. Telmisartan lahko uporabljamo tudi v kombinaciji s tiazidnimi diuretiki, kot je npr. hidroklorotiazid, za katerega se je pokazalo, da ima v kombinaciji s telmisartanom aditivni učinek na znižanje krvnega tlaka. Ko presojamo o povečanju odmerka, moramo upoštevati, da doseže zdravilo največji antihipertenzivni učinek večinoma štiri do osem tednov po začetku zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Priporočeni odmerek je 80 mg enkrat na dan. Ni znano, ali so manjši odmerki od 80 mg telmisartana učinkoviti pri zmanjševanju pojavnosti srčno-žilnih bolezni.

Pri uporabi telmisartana za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni je na začetku zdravljenja priporočeno natančno spremljanje krvnega tlaka in, če je potrebno, prilagoditev zdravljenja z zdravili, ki znižujejo krvni tlak.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Izkušenj z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo je malo. Pri teh bolnikih priporočamo nižji začetni odmerek 20 mg (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Tolura je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Odmerek za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro ne sme biti večji od 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tolura pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Telmisartan tablete se jemljejo peroralno enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Telmisartan je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so tablete higroskopične. Tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

Tablet zdravila Tolura ni mogoče razdeliti, zato niso primerne za bolnike, ki potrebujejo odmerek 20 mg telmisartana za zdravljenje hipertenzije ali za bolnike s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Za te bolnike je na voljo enakovredno zdravilo z enako učinkovino.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Obolenja z zaporo žolčevoda.
- Huda jetrna okvara.

Sočasna uporaba zdravila Tolura in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Pri potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z

antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Okvarjeno jetrno delovanje

Telmisartana ne dajemo bolnikom solestazo, obolenji z zaporo žolčevoda ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan izloča pretežno z žolčem. Pri bolnikih z naštetimi obolenji se lahko jetrni očistek telmisartana zmanjša. Bolnikom z zmerno hudo do hudo jetrno okvaro je treba telmisartan dajati previdno.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in ledvični presadek

Kadar bolnike z ledvično okvaro zdravimo z zdravilom Tolura, moramo periodično nadzorovati serumski ravni kalija in kreatinina. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Tolura.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku telmisartana lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Taka stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Pomanjkanje volumna ali natrija ali obe stanji moramo uravnati pred začetkom zdravljenja s telmisartanom.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvično delovanje pretežno odvisna od delovanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi z zožitvijo ledvične arterije), zdravljenje z drugimi zdravili, ki delujejo na ta sistem, kot je telmisartan, povezujejo z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni hiperaldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki zavirajo reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, zato zdravljenja teh bolnikov s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna tudi pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmere insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo.

Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in bolnike z ledvičnim odpovedovanjem ali s sladkorno boleznijo, za vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko zvišajo raven kalija, ali za bolnike s sočasnimi dogodki.

Preden se bomo odločili za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (več kot 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, ali s kalijevimi nadomestki; zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo, so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila/tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2/heparin, imunosupresivi/ciklosporin ali takrolimus/ in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Sorbitol

To zdravilo vsebuje 149,8 mg sorbitola v eni tableti.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Razlike med etničnimi skupinami

Kot je bilo ugotovljeno za zaviralce ACE, tudi telmisartan in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri osebah črne rase v primerjavi z drugimi rasami. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Drugo

Tako kot velja za vse antihipertenzive, lahko preveliko znižanje krvnega tlaka tudi pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Telmisartan lahko tako kot druga zdravila, ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, povzroči hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Tveganje je lahko povečano pri kombiniranem zdravljenju z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo (nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila /tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2/, heparin, imunosupresivi /ciklosporin ali takrolimus/ in trimetoprim).

Pojav hiperkaliemije je odvisen od spremljajočih dejavnikov. Pri naštetih oblikah kombiniranega zdravljenja je tveganje povečano. Tveganje je zlasti veliko pri kombinaciji z diuretiki, ki zadržujejo kalij, in če jih kombiniramo z nadomestki soli s kalijem. Na primer kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je manj tvegana, če natančno upoštevamo previdnostne ukrepe za uporabo.

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijeve nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, med katere spada tudi telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijeve nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno zvišajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev ACE ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo

antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo dajati previdno, še zlasti starejšim bolnikom. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih presledkih med njim pa priporočamo spremljanje ledvičnega delovanja.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Ob uvedbi telmisartana sta možni posledici predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik), izguba zunajcelične tekočine in nevarnost hipotenzije.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Drugi antihipertenzivi

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek telmisartana.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravili, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin.

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi še poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi telmisartana pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z

antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Otroke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov zdravila Tolura na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da lahko antihipertenzivno zdravljenje, na primer z zdravilom Tolura, včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki so anafilaktična reakcija in angioedem, ki sta redka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), in akutna ledvična odpoved.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostost neželenih dogodkov podobna pri telmisartanu in placebo (41,4 % v primerjavi s 43,9 %). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Varnostni profil telmisartana je bil pri bolnikih, ki so zdravilo jemali za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Nasteti neželeni učinki zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, in iz poročil po začetku trženja. V seznamu so zajeti tudi resni neželeni dogodki in neželeni dogodki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, o katerih so poročali v treh dolgotrajnih kliničnih študijah pri skupno 21.642 bolnikih, ki so telmisartan do šest let jemali za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostost po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Pri vsaki pogostosti skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni:

okužba sečil, tudi cistitis, okužba zgornjih dihal, tudi faringitis in sinuzitis

Redki:	sepsa, tudi z usodnim izidom ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni:	anemija
Redki:	eozinofilija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Redki:	anafilaktična reakcija, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni:	hiperkaliemija
Redki:	hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)
Psihiatrične motnje	
Občasni:	nespečnost, depresija
Redki:	anksioznost
Bolezni živčevja	
Občasni:	sinkopa
Redki:	somnolenca
Očesne bolezni	
Redki:	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni:	vertoglavica
Srčne bolezni	
Občasni:	bradikardija
Redki:	tahikardija
Žilne bolezni	
Občasni:	hipotenzija ² , ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	dispneja, kašelj
Zelo redki:	intersticijska pljučna bolezen ⁴
Bolezni prebavil	
Občasni:	trebušna bolečina, driska, dispepsija, napenjanje,
Redki:	bruhanje
	suha usta, želodčne težave, disgevizija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Redki:	nenormalno jetrno delovanje/jetrno obolenje ³
Bolezni kože in podkožja	
Občasni:	pruritus, hiperhidroza, izpuščaj
Redki:	angioedem (tudi s smrtnim izidom), ekcem, eritem, urtikarija, medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	bolečina v hrbtu (npr. išias), mišični krči, mialgija
Redki:	artralgija, bolečine v okončini, bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)

Bolezni sečil	
Občasni:	ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni:	bolečina v prsih, astenija (oslabelost)
Redki:	gripi podobna bolezen
Preiskave	
Občasni:	zvišana raven kreatinina v krvi
Redki:	znižana raven hemoglobina, zvišana raven sečne kisline v krvi, zvišana raven jetrnih encimov, zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi

1, 2, 3, 4: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »*Opis izbranih neželenih učinkov*«

Opis izbranih neželenih reakcij

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v preskušanju PROFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Hipotenzija

Ta neželena reakcija je bila pogosta pri bolnikih z uravnanim krvnim tlakom, katerim so telmisartan predpisali dodatno ob standardnem zdravljenju, da bi zmanjšali zbolewnost za srčno-žilnimi boleznimi.

Nenormalno jetrno delovanje/jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni dokazana.

Intestinalni angioedem

Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo malo podatkov.

Simptomi

Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta hipotenzija in tahikardija. Poročali so tudi o bradikardiji, omotici, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Zdravljenje

Telmisartan se s hemodializo ne odstrani. Bolnika moramo natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepe zdravljenja določimo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja, in glede na resnost simptomov. Predlagana ukrepa sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje

želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka je lahko koristna uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba meriti serumske elektrolite in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti nadomeščati soli in volumen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA07.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana kot tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, ki jih povzroča bradikinin.

Odmerek po 80 mg telmisartana pri človeku skoraj povsem zaustavi zviševanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih po vnosu odmerkov po 40 mg in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati raziskav kažejo na povezanost med odmerkom in časom, v katerem se v telesu vzpostavijo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Podatki za diastolični krvni tlak si nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Ali diuretični in natriuretični učinek zdravila vpliva na hipotenzivni učinek, še ni podrobneje raziskano. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preizkušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce ACE. To dokazujejo rezultati kliničnih preizkušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

V študiji **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčno-žilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, TIA, periferno žilno bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 hkrati s potrjeno okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo) in predstavljajo širok prerez bolnikov s srčno-žilnim tveganjem.

Bolnike so naključno razdelili v eno od naslednjih skupin: telmisartan po 80 mg (n = 8.542), ramipril po 10 mg (n = 8.576) ali kombinacija telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg (n = 8.502) in jih spremljali srednje opazovalno obdobje 4,5 leta.

Telmisartan je podobno kot ramipril zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Pojavnost primarnega opazovanega dogodka je bila podobna v skupinah, ki so jemale telmisartan (16,7 %) ali ramipril (16,5 %). Razmerje tveganja za telmisartan v primerjavi z ramiprilom je bilo 1,01 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,93 - 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 pri meji 1,13). Odstotek umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bil 11,6 % v skupini s telmisartanom in 11,8 % v skupini z ramiprilom.

Telmisartan je bil podobno učinkovit kot ramipril pri vnaprej opredeljenem sekundarnem opazovanem dogodku, sestavljenem iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi [0,99 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,90 - 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], ki je bil primarni opazovani dogodek v referenčni študiji HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), v kateri so proučevali učinek ramiprila v primerjavi s placebom.

V študijo TRANSCEND so bolnike razvrstili po metodi naključne izbire na podlagi podobnih vključitvenih meril, kot so jih uporabili v študiji ONTARGET, in sicer so zdravili bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE. Prva skupina je jemala telmisartan po 80 mg (n = 2.954), druga pa placebo (n = 2.972), v obeh primerih dodatno ob standardnem zdravljenju. Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) se ni statistično pomembno razlikovala [15,7 % v skupinah s telmisartanom in 17,0 % v skupinah s placebom ob razmerju tveganja 0,92 (95-odstotni interval zaupanja 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom glede na vnaprej opredeljeni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 - 1,00, p = 0,048)], medtem ko korist pri srčno-žilni umrljivosti ni bila dokazana (razmerje tveganja 1,03, 95-odstotni interval zaupanja 0,85 - 1,24).

O kašlju in angioedemu so poročali manj pogosto pri bolnikih, ki so se zdravili s telmisartanom, kot pri tistih, ki so se zdravili z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija pri telmisartanu pogostejša. Korist zdravljenja s kombinacijo telmisartana in ramiprila ni bila večja kot pri zdravljenju s samim ramiprilom ali telmisartanom. Srčno-žilna umrljivost in umrljivost zaradi vseh vzrokov sta bili številčno večji pri kombinaciji. Poleg tega je bila pri kombinaciji pomembno večja pojavnost hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope. Zato pri tej populaciji uporabe kombinacije telmisartana in ramiprila ne priporočajo.

V preizkušanju PROFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) se je pri bolnikih, starih 50 let in več, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri zdravljenih s placebom (RR 1,43; 95-odstotni interval zaupanja od 1,00 do 2,06). Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse (RR 2,07 /95-odstotni interval zaupanja od 1,14 do 3,76/). Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost telmisartana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Učinek dveh odmerkov telmisartana na znižanje krvnega tlaka so ocenili pri 76 hipertenzivnih bolnikih, starih 6 do < 18 let, pretežno s preveliko telesno maso (telesna masa ≥ 20 kg in ≤ 120 kg, povprečna 74,6 kg), po štiritedenskem zdravljenju s telmisartanom po 1 mg/kg (n = 29 zdravljenih) ali 2 mg/kg (n = 31 zdravljenih). Ob vključitvi niso ugotavljali prisotnosti sekundarne hipertenzije. Pri nekaterih bolnikih so uporabili odmerke, ki so bili večji od priporočenih odmerkov za zdravljenje hipertenzije pri odrasli populaciji, in sicer do dnevnega odmerka, primerljivega z odmerkom po 160 mg, katerega so preskušali pri odraslih. Po prilagoditvi glede na starostno skupino so bile povprečne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodično vrednostjo (primarni opazovani dogodek) -14,5 (1,7) mmHg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 1 mg/kg in -6,0 (2,4) mmHg v skupini, ki je prejela placebo. Prilagojene spremembe diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodišno vrednostjo so bile -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg in -3,5 (2,1) mmHg. Sprememba je bila odvisna od velikosti odmerka. Podatki o varnosti so bili pri bolnikih v tej raziskavi, starih 6 do < 18 let, na splošno podobni kot pri odraslih. Varnosti dolgotrajnega zdravljenja otrok in mladostnikov s telmisartanom niso ocenjevali.

O povečanju eozinofilcev, o katerem so poročali pri tej populaciji bolnikov, pri odraslih niso poročali. Njegov klinični pomen ni znan.

Klinični podatki nam ne omogočajo, da bi sklepali o učinkovitosti in varnosti telmisartana pri pediatrični populaciji s hipertenzijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50-odstotna.

Kadar bolnik jemlje telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek po 40 mg) do približno 19 % (odmerek po 160 mg). Plazemske koncentracije so tri ure po jemanju na tešče ali s hrano podobne.

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana AUC predvidoma ne zmanjša terapevtične učinkovitosti.

Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih, ki so večji od 40 mg, povečujeta nesorazmerno.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem na albumin in kisli glikoprotein alfa₁. Povprečni navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat ni farmakološko aktiven.

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoekspONENTNE razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja, ki je večja od 20 ur. $C_{\max}$ in, nekoliko manj, AUC se povečujeta nesorazmerno glede na odmere.

Raziskave niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Po peroralnem (in intravenskem) dajanju se telmisartan skoraj povsem izloči z blatom, največ kot nespremenjena spojina. S sečem se skupno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni plazemski očistek (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dveh odmerkov telmisartana so ocenjevali kot sekundarni cilj pri hipertenzivnih bolnikih (n = 57), starih 6 do < 18 let, po štiritedenskem jemanju telmisartana v odmerkih po 1 mg/kg ali 2 mg/kg. Cilja farmakokinetične raziskave sta bila določitev ravnotežnega stanja telmisartana pri otrocih in mladostnikih in proučitev s starostjo povezanih razlik. Raziskava je bila premajhna, da bi lahko zanesljivo ocenili farmakokinetiko zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, toda njeni rezultati se na splošno ujemajo z izsledki pri odraslih in potrjujejo nelinearnost telmisartana, zlasti njegove $C_{\max}$.

Spol

Plazemske koncentracije se med spoloma razlikujejo. $C_{\max}$ in AUC sta pri ženskah približno trikrat oziroma dvakrat večji kot pri moških.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se pri starostnikih in mlajših od 65 let ne razlikuje.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro se je plazemska koncentracija podvojila, pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, pa so izmerili manjše plazemske koncentracije. Pri bolnikih z ledvično okvaro se telmisartan obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni.

Jetna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetno okvaro pokazale skoraj 100-odstotno povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetno okvaro ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih ACE kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem solne raztopine.

Pri obeh živalskih vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor spadajo zaviralci ACE in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon (K30)
meglumin
natrijev hidroksid
laktoza monohidrat
sorbitol (E420)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnine za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC Al): 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 in 100 tablet (en pretisni omot vsebuje 7 ali 10 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. junij 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 19. marec 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Tolura 80 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 299,7 mg sorbitola (E420) in 114 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

80 mg: bele do skoraj bele, izbočene tablete v obliki kapsule.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri odraslih.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni pri odraslih:

- z razvito aterotrombotično srčno-žilno boleznijo (anamnezo koronarne srčne bolezni ali možganske kapi ali periferne arterijske bolezni) ali
- s sladkorno boleznijo tipa 2 s potrjeno okvaro tarčnega organa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Običajno učinkovit odmerek je 40 mg enkrat na dan. Pri nekaterih bolnikih učinkuje že dnevni odmerek 20 mg. Kadar s priporočenim odmerkom ne dosežemo želenega znižanja krvnega tlaka, lahko odmerek telmisartana povečamo do največ 80 mg enkrat na dan. Telmisartan lahko uporabljamo tudi v kombinaciji s tiazidnimi diuretiki, kot je npr. hidroklorotiazid, za katerega se je pokazalo, da ima v kombinaciji s telmisartanom aditivni učinek na znižanje krvnega tlaka. Ko presojamo o povečanju odmerka, moramo upoštevati, da doseže zdravilo največji antihipertenzivni učinek večinoma štiri do osem tednov po začetku zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

Priporočeni odmerek je 80 mg enkrat na dan. Ni znano, ali so manjši odmerki od 80 mg telmisartana učinkoviti pri zmanjševanju pojavnosti srčno-žilnih bolezni.

Pri uporabi telmisartana za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni je na začetku zdravljenja priporočeno natančno spremljanje krvnega tlaka in, če je potrebno, prilagoditev zdravljenja z zdravili, ki znižujejo krvni tlak.

Posebne populacije

Bolniki z ledvično okvaro

Izkušenj z bolniki s hudo ledvično okvaro ali hemodializo je malo. Pri teh bolnikih priporočamo nižji začetni odmerek 20 mg (glejte poglavje 4.4). Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati.

Bolniki z jetrno okvaro

Zdravilo Tolura je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3). Odmerek za bolnike z blago do zmerno jetrno okvaro ne sme biti večji od 40 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.4).

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Tolura pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Telmisartan tablete se jemljejo peroralno enkrat na dan s tekočino, s hrano ali brez nje.

Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Telmisartan je treba shranjevati v zaprtem pretisnem omotu, ker so tablete higroskopične. Tablete vzemite iz pretisnega omota tik pred uporabo (glejte poglavje 6.6).

Tablet zdravila Tolura ni mogoče razdeliti, zato niso primerne za bolnike, ki potrebujejo odmerek 20 mg telmisartana za zdravljenje hipertenzije ali za bolnike s hudo ledvično okvaro ali hemodializo. Za te bolnike je na voljo enakovredno zdravilo z enako učinkovino.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Obolenja z zaporo žolčevoda.
- Huda jetrna okvara.

Sočasna uporaba zdravila Tolura in zdravil, ki vsebujejo aliskiren je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavja 4.5 in 5.1).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nosečnost

Zdravljenje z antagonisti angiotenzina II se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonisti angiotenzina II nujno. Pri potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z

antagonisti angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Okvarjeno jetrno delovanje

Telmisartana ne dajemo bolnikom solestazo, obolenji z zaporo žolčevoda ali hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3), ker se telmisartan izloča pretežno z žolčem. Pri bolnikih z naštetimi obolenji se lahko jetrni očistek telmisartana zmanjša. Bolnikom z zmerno hudo do hudo jetrno okvaro je treba telmisartan dajati previdno.

Intestinalni angioedem

Pri bolnikih, ki so se zdravili z blokatorji receptorjev za angiotenzin II, so poročali o intestinalnem angioedemu (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so poročali o bolečinah v trebuhu, navzei, bruhanju in driski. Simptomi so izzveneli po prenehanju dajanja blokatorjev receptorjev za angiotenzin II. Če je diagnosticiran intestinalni angioedem, je treba zdravljenje s telmisartanom prekiniti in uvesti ustrezno spremljanje, dokler simptomi v celoti ne izzvenijo.

Ledvičnožilna hipertenzija

Pri bolnikih z obojestransko zožitvijo ledvične arterije ali zožitvijo arterije samo ene delujoče ledvice zdravljenje z zdravili, ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, poveča nevarnost hude hipotenzije in zmanjšanja ledvičnega delovanja.

Ledvična okvara in ledvični presadek

Kadar bolnike z ledvično okvaro zdravimo z zdravilom Tolura, moramo periodično nadzorovati serumski ravni kalija in kreatinina. Pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj z uporabo zdravila Tolura.

Znotrajžilna hipovolemija

Pri bolnikih z zmanjšanim volumnom krvi in/ali zmanjšano količino natrija zaradi intenzivnega diuretičnega zdravljenja, omejitve količine soli v hrani, driske ali bruhanja se zlasti po prvem odmerku telmisartana lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Taka stanja moramo uravnati pred zdravljenjem s telmisartanom. Pomanjkanje volumna ali natrija ali obe stanji moramo uravnati pred začetkom zdravljenja s telmisartanom.

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Druga stanja, pri katerih prihaja do spodbujanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema

Pri bolnikih, pri katerih sta žilni tonus in ledvično delovanje pretežno odvisna od delovanja reninsko-angiotenzinsko-aldosteronskega sistema (npr. pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem ali ledvično boleznijo, tudi z zožitvijo ledvične arterije), zdravljenje z drugimi zdravili, ki delujejo na ta sistem, kot je telmisartan, povezujejo z akutno hipotenzijo, s hiperazotemijo, oligurijo in, redko, z akutno ledvično okvaro (glejte poglavje 4.8).

Primarni hiperaldosteronizem

Na splošno se bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom ne odzivajo na antihipertenzive, ki zavirajo reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, zato zdravljenja teh bolnikov s telmisartanom ne priporočamo.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke, obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri drugih vazodilatatorjih je posebna previdnost potrebna tudi pri dajanju telmisartana bolnikom z zožitvijo aorte ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Bolniki s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo z insulinom ali peroralnimi antidiabetiki in telmisartanom, se lahko pojavi hipoglikemija. Pri njih je treba zato presoditi o potrebi po spremljanju krvnega sladkorja. Če za to obstaja indikacija, je včasih treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika.

Hiperkaliemija

Zdravila, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, lahko povzročijo hiperkaliemijo.

Hiperkaliemija je lahko usodna za starejše bolnike in bolnike z ledvičnim odpovedovanjem ali s sladkorno boleznijo, za vse, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki lahko zvišajo raven kalija, ali za bolnike s sočasnimi dogodki.

Preden se bomo odločili za sočasno zdravljenje z zdravili, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, moramo oceniti razmerje med koristjo in tveganjem njihove uporabe.

Glavni dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije, ki jih je treba upoštevati, so:

- sladkorna bolezen, ledvična okvara, starost (več kot 70 let);
- kombinacija z enim ali več drugimi zdravili, ki učinkujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, ali s kalijevimi nadomestki; zdravila ali terapevtske skupine zdravil, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo, so nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila/tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2/heparin, imunosupresivi/ciklosporin ali takrolimus/ in trimetoprim;
- sočasni dogodki, zlasti dehidracija, akutna srčna dekompenzacija, presnovna acidoza, poslabšanje ledvičnega delovanja, nenadno poslabšanje ledvične bolezni (npr. infekcijske bolezni), celična liza (npr. akutna ishemija uda, rabdomioliza, obsežna poškodba).

Pri bolnikih s povečanim tveganjem je priporočljivo natančno spremljati raven kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Sorbitol

To zdravilo vsebuje 299,7 mg sorbitola v eni tableti.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Razlike med etničnimi skupinami

Kot je bilo ugotovljeno za zaviralce ACE, tudi telmisartan in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II manj učinkovito znižujejo krvni tlak pri osebah črne rase v primerjavi z drugimi rasami. To je verjetno posledica večje razširjenosti stanj z manjšo količino renina pri osebah črne rase, ki imajo hipertenzijo.

Drugo

Tako kot velja za vse antihipertenzive, lahko preveliko znižanje krvnega tlaka tudi pri bolnikih z ishemično kardiopatijo ali ishemično srčno-žilno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali kap.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Digoksin

Pri sočasni uporabi telmisartana in digoksina je prišlo do srednje velikega povečanja največje koncentracije digoksina v plazmi (49 %) in njegove najnižje koncentracije (20 %). Med uvajanjem telmisartana, prilagajanjem njegovega odmerka in ukinjanjem zdravljenja je treba spremljati koncentracijo digoksina in paziti, da ostane znotraj terapevtskega območja.

Telmisartan lahko tako kot druga zdravila, ki delujejo na reninsko-angiotenzinsko-aldosteronski sistem, povzroči hiperkaliemijo (glejte poglavje 4.4). Tveganje je lahko povečano pri kombiniranem zdravljenju z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo hiperkaliemijo (nadomestki soli s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila /tudi selektivni zaviralci ciklooksigenaze 2/, heparin, imunosupresivi /ciklosporin ali takrolimus/ in trimetoprim).

Pojav hiperkaliemije je odvisen od spremljajočih dejavnikov. Pri naštetih oblikah kombiniranega zdravljenja je tveganje povečano. Tveganje je zlasti veliko pri kombinaciji z diuretiki, ki zadržujejo kalij, in če jih kombiniramo z nadomestki soli s kalijem. Na primer kombinacija z zaviralci ACE ali nesteroidnimi protivnetnimi zdravili je manj tvegana, če natančno upoštevamo previdnostne ukrepe za uporabo.

Sočasne uporabe ne priporočamo

Diuretiki, ki zadržujejo kalij, ali kalijeve nadomestki

Antagonisti receptorjev angiotenzina II, med katere spada tudi telmisartan, zmanjšajo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, npr. spironolakton, eplerenon, triamteren ali amilorid, kalijeve nadomestki ali nadomestki soli s kalijem lahko močno zvišajo raven kalija v serumu. Če je sočasna uporaba indicirana zaradi potrjene hipokaliemije, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati raven kalija v serumu.

Litij

Med sočasnim dajanjem litija in zaviralcev ACE ter antagonistov receptorjev angiotenzina II, vključno s telmisartanom, so poročali o reverzibilnem zvišanju ravni litija v serumu in toksičnih pojavih. Če je kombinacija potrebna, je priporočljivo skrbno spremljati raven litija v serumu.

Pri sočasni uporabi je potrebna previdnost

Nesteroidna protivnetna zdravila

Nesteroidna protivnetna zdravila (acetilsalicilna kislina v odmerkih, ki učinkujejo protivnetno, zaviralci ciklooksigenaze 2 in neselektivna nesteroidna protivnetna zdravila) lahko zmanjšajo

antihipertenzivni učinek antagonistov receptorjev angiotenzina II.

Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem (npr. pri dehidriranih ali starejših z zmanjšanim ledvičnim delovanjem) lahko sočasno dajanje antagonistov receptorjev angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči poslabšanje ledvičnega delovanja, tudi akutno ledvično odpoved, ki je običajno reverzibilna. Zato je treba kombinacijo dajati previdno, še zlasti starejšim bolnikom. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, na začetku sočasnega zdravljenja in v rednih presledkih med njim pa priporočamo spremljanje ledvičnega delovanja.

V eni študiji sta se med sočasnim dajanjem telmisartana in ramiprila do 2,5-krat povečala AUC_{0-24} in C_{max} ramiprila in ramiprilata. Klinični pomen tega pojava ni znan.

Diuretiki (tiazidni diuretiki ali diuretiki zanke)

Ob uvedbi telmisartana sta možni posledici predhodnega zdravljenja z velikimi odmerki diuretikov, kot sta furosemid (diuretik zanke) in hidroklorotiazid (tiazidni diuretik), izguba zunajcelične tekočine in nevarnost hipotenzije.

Sočasno zdravljenje, ki ga je treba upoštevati

Drugi antihipertenzivi

Sočasno jemanje drugih antihipertenzivov lahko poveča antihipertenzivni učinek telmisartana.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravili, ki zaradi svojih farmakoloških lastnosti lahko povečata hipotenzivne učinke vseh antihipertenzivov, tudi telmisartana, sta baklofen in amifostin.

Alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi še poslabšajo ortostatsko hipotenzijo.

Kortikosteroidi (sistemski)

Zmanjšajo antihipertenzivni učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba antagonistov angiotenzina II v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba antagonistov angiotenzina II je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3. in 4.4).

Ni zadostnih podatkov o uporabi telmisartana pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Čeprav ni na voljo kontrolnih epidemioloških podatkov glede tveganja pri uporabi antagonistov angiotenzina II, lahko podobno tveganje obstaja tudi za to skupino zdravil. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z zdravilom z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z antagonistom angiotenzina II nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z antagonistom angiotenzina II takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost antagonistom angiotenzina II v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano ledvično delovanje, oligohidramniji, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

Pri izpostavljenosti antagonistom angiotenzina II od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in ledvičnega delovanja.

Otroke, katerih matere so jemale antagoniste angiotenzina II, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Dojenje

Ker o uporabi telmisartana med dojenjem ni podatkov, ga ne priporočajo, zato je treba med dojenjem, še zlasti med dojenjem novorojenčkov ali prezgodaj rojenih dojenčkov, dajati prednost alternativnim zdravilom, katerih varnostne lastnosti so bolj raziskane.

Plodnost

V predkliničnih študijah niso zasledili učinkov zdravila Tolura na plodnost moških in žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki vozijo motorna vozila ali upravljajo stroje, morajo upoštevati, da lahko antihipertenzivno zdravljenje, na primer z zdravilom Tolura, včasih povzroči omotico ali dremavost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki so anafilaktična reakcija in angioedem, ki sta redka ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), in akutna ledvična odpoved.

V s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, je bila skupna pogostost neželenih dogodkov podobna pri telmisartanu in placebo (41,4 % v primerjavi s 43,9 %). Pogostost neželenih dogodkov ni bila povezana z odmerkom in ni kazala korelacije s spolom, starostjo ali raso bolnika. Varnostni profil telmisartana je bil pri bolnikih, ki so zdravilo jemali za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni enak kot pri bolnikih s hipertenzijo.

Našteti neželeni učinki zdravila so zbrani iz nadzorovanih kliničnih preskušanj pri bolnikih, ki so se zdravili zaradi hipertenzije, in iz poročil po začetku trženja. V seznamu so zajeti tudi resni neželeni dogodki in neželeni dogodki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje prekiniti, o katerih so poročali v treh dolgotrajnih kliničnih študijah pri skupno 21.642 bolnikih, ki so telmisartan do šest let jemali za zmanjševanje pojavnosti srčno-žilnih bolezni.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostost po naslednjih kriterijih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Pri vsaki pogostosti skupini so neželeni učinki prikazani v padajočem vrstnem redu glede na njihovo resnost.

Infekcijske in parazitske bolezni

Občasni:

okužba sečil, tudi cistitis, okužba zgornjih dihal, tudi faringitis in sinuzitis

Redki:

sepsa, tudi z usodnim izidom¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni:	anemija
Redki:	eozinofilija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
Redki:	anafilaktična reakcija, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
Občasni:	hiperkaliemija
Redki:	hipoglikemija (pri bolnikih s sladkorno boleznijo)
Psihiatrične motnje	
Občasni:	nespečnost, depresija
Redki:	anksioznost
Bolezni živčevja	
Občasni:	sinkopa
Redki:	somnolenca
Očesne bolezni	
Redki:	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni:	vertoglavica
Srčne bolezni	
Občasni:	bradikardija
Redki:	tahikardija
Žilne bolezni	
Občasni:	hipotenzija ² , ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni:	dispneja, kašelj
Zelo redki:	intersticijska pljučna bolezen ⁴
Bolezni prebavil	
Občasni:	trebušna bolečina, driska, dispepsija, napenjanje,
Redki:	bruhanje
	suha usta, želodčne težave, disgevizija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Redki:	nenormalno jetrno delovanje/jetrno obolenje ³
Bolezni kože in podkožja	
Občasni:	pruritus, hiperhidroza, izpuščaj
Redki:	angioedem (tudi s smrtnim izidom), ekcem, eritem, urtikarija, medikamentni izpuščaj, toksični kožni izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni:	bolečina v hrbtu (npr. išias), mišični krči, mialgija
Redki:	artralgija, bolečine v okončini, bolečina v kitah (tendinitisu podobni simptomi)
Bolezni sečil	
Občasni:	ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni:	bolečina v prsih, astenija (oslabelost)
Redki:	gripi podobna bolezen

Preiskave

Občasni:	zvišana raven kreatinina v krvi
Redki:	znižana raven hemoglobina, zvišana raven sečne kisline v krvi, zvišana raven jetrnih encimov, zvišana raven kreatin fosfokinaze v krvi

1, 2, 3, 4: Za podrobnejši opis glejte podpoglavje »*Opis izbranih neželenih učinkov*«

Opis izbranih neželenih reakcij

Sepsa

V primerjavi s placebom se je v preskušanju PROFESS med zdravljenjem s telmisartanom povečala pojavnost sepse. Dogodek je lahko naključen ali povezan s še neznanim mehanizmom (glejte poglavje 5.1).

Hipotenzija

Ta neželena reakcija je bila pogosta pri bolnikih z uravnanim krvnim tlakom, katerim so telmisartan predpisali dodatno ob standardnem zdravljenju, da bi zmanjšali zbolewnost za srčno-žilnimi boleznimi.

Nenormalno jetrno delovanje/jetrna bolezen

O večini primerov nenormalnega jetrnega delovanja ali jetrne bolezni so v obdobju po začetku trženja telmisartana poročali pri japonskih bolnikih, pri katerih tudi sicer obstaja večja verjetnost teh neželenih reakcij.

Intersticijska pljučna bolezen

V obdobju po začetku trženja zdravila so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, ki so bili časovno povezani z jemanjem telmisartana. Vzročna povezanost ni dokazana.

Intestinalni angioedem

Po uporabi blokatorjev receptorjev za angiotenzin II so poročali o primerih intestinalnega angioedema (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju pri ljudeh je na voljo malo podatkov.

Simptomi

Najizrazitejša znaka prevelikega odmerjanja telmisartana sta hipotenzija in tahikardija. Poročali so tudi o bradikardiji, omotici, zvišani ravni kreatinina v serumu in akutni ledvični odpovedi.

Zdravljenje

Telmisartan se s hemodializo ne odstrani. Bolnika moramo natančno spremljati ter uvesti simptomatsko in podporno zdravljenje. Ukrepe zdravljenja določimo glede na čas, ki je pretekel od zaužitja, in glede na resnost simptomov. Predlagana ukrepa sta sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca. Po zaužitju prevelikega odmerka je lahko koristna uporaba aktivnega oglja. Pogosto je treba meriti serumske elektrolite in kreatinin. Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj in hitro začeti nadomeščati soli in volumen.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti angiotenzina II, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09CA07.

Mehanizem delovanja

Telmisartan je peroralno aktiven antagonist receptorjev angiotenzina II (tipa AT₁) s specifičnim delovanjem. Z veliko afiniteto spodriva angiotenzin II z njegovega vezivnega mesta na podtipu receptorja AT₁, ki je odgovoren za znane učinke angiotenzina II. Na receptorju AT₁ nima nikakršnega delnega agonističnega učinka. Nanj se veže selektivno. Vezava je dolgotrajna. Telmisartan nima afinitete za druge receptorje, niti za AT₂ niti za druge manj raziskane receptorje AT. Funkcija teh receptorjev ni znana kot tudi ne posledice njihovega prevelikega spodbujanja z angiotenzinom II, katerega količino telmisartan poveča. Telmisartan zmanjša količino aldosterona v plazmi. Pri človeku ne zavira renina v plazmi niti ne blokira ionskih kanalov. Ne zavira angiotenzinske konvertaze (kininaze II) – encima, ki razgrajuje bradikinin, zato predvidoma ne poveča neželenih učinkov, ki jih povzroča bradikinin.

Odmerek po 80 mg telmisartana pri človeku skoraj povsem zaustavi zviševanje krvnega tlaka, ki ga povzroča angiotenzin II. Zaviralni učinek traja 24 ur, izmerimo pa ga lahko še do 48 ur po vnosu zdravila.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje esencialne hipertenzije

Po prvem odmerku telmisartana postane antihipertenzivni učinek zaznaven v 3 urah. Največje znižanje krvnega tlaka, ki ga telmisartan običajno doseže 4 do 8 tednov po začetku zdravljenja, se med dolgotrajnim zdravljenjem ne spreminja.

Antihipertenzivni učinek ostaja enakomeren 24 ur po zaužitju zdravila, tudi zadnje 4 ure pred naslednjim odmerkom, kar so pokazala ambulantna merjenja krvnega tlaka. Enakomerno trajanje učinka potrjujejo razmerja med najmanjšimi in največjimi vrednostmi, ki so bila v s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanjih po vnosu odmerkov po 40 mg in 80 mg telmisartana dosledno večja od 80 %. Rezultati raziskav kažejo na povezanost med odmerkom in časom, v katerem se v telesu vzpostavijo začetne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Podatki za diastolični krvni tlak si nasprotujejo.

Telmisartan pri hipertenzivnih bolnikih znižuje sistolični in diastolični krvni tlak, ne da bi vplival na srčni utrip. Ali diuretični in natriuretični učinek zdravila vpliva na hipotenzivni učinek, še ni podrobneje raziskano. Antihipertenzivna učinkovitost telmisartana je primerljiva z učinkovitostjo zdravil iz drugih skupin antihipertenzivnih zdravil (primerljivost dokazujejo klinična preizkušanja, v katerih so telmisartan primerjali z amlodipinom, atenololom, enalaprilom, hidroklorotiazidom in lizinoprilom).

Po nenadni ukinitvi zdravljenja s telmisartanom se krvni tlak v nekaj dneh postopno poveča na vrednosti pred zdravljenjem, ne da bi prišlo do povratne hipertenzije.

Pogostost suhega kašlja je bila med bolniki, ki so se zdravili s telmisartanom, pomembno manjša kot pri tistih, ki so jemali zaviralce ACE. To dokazujejo rezultati kliničnih preizkušanj, v katerih so neposredno primerjali obe vrsti antihipertenzivov.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

V študiji **ONTARGET** (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global

Endpoint Trial) so primerjali učinke telmisartana, ramiprila in kombinacije telmisartana in ramiprila na srčno-žilne izide pri 25.620 bolnikih, starih 55 let ali starejših, ki so imeli v anamnezi koronarno arterijsko bolezen, možgansko kap, TIA, periferno žilno bolezen ali sladkorno bolezen tipa 2 hkrati s potrjeno okvaro tarčnih organov (npr. retinopatijo, hipertrofijo levega prekata, makro- ali mikroalbuminurijo) in predstavljajo širok prerez bolnikov s srčno-žilnim tveganjem.

Bolnike so naključno razdelili v eno od naslednjih skupin: telmisartan po 80 mg ($n = 8.542$), ramipril po 10 mg ($n = 8.576$) ali kombinacija telmisartana po 80 mg in ramiprila po 10 mg ($n = 8.502$) in jih spremljali srednje opazovalno obdobje 4,5 leta.

Telmisartan je podobno kot ramipril zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodno možgansko kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja. Pojavnost primarnega opazovanega dogodka je bila podobna v skupinah, ki so jemale telmisartan (16,7 %) ali ramipril (16,5 %). Razmerje tveganja za telmisartan v primerjavi z ramiprilom je bilo 1,01 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,93 - 1,10, p (neinferiornost) = 0,0019 pri meji 1,13). Odstotek umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bil 11,6 % v skupini s telmisartanom in 11,8 % v skupini z ramiprilom.

Telmisartan je bil podobno učinkovit kot ramipril pri vnaprej opredeljenem sekundarnem opazovanem dogodku, sestavljenem iz smrti zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodnega miokardnega infarkta in neusodne možganske kapi [0,99 (97,5-odstotni interval zaupanja 0,90 - 1,08), p (neinferiornost) = 0,0004], ki je bil primarni opazovani dogodek v referenčni študiji HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), v kateri so proučevali učinek ramiprila v primerjavi s placebom.

V študijo TRANSCEND so bolnike razvrstili po metodi naključne izbire na podlagi podobnih vključitvenih meril, kot so jih uporabili v študiji ONTARGET, in sicer so zdravili bolnike, ki ne prenašajo zaviralcev ACE. Prva skupina je jemala telmisartan po 80 mg ($n = 2.954$), druga pa placebo ($n = 2.972$), v obeh primerih dodatno ob standardnem zdravljenju. Srednje trajanje sledenja je bilo 4 leta in 8 mesecev. Pojavnost primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap ali bolnišnično zdravljenje zaradi kongestivnega srčnega popuščanja) se ni statistično pomembno razlikovala [15,7 % v skupinah s telmisartanom in 17,0 % v skupinah s placebom ob razmerju tveganja 0,92 (95-odstotni interval zaupanja 0,81 - 1,05, $p = 0,22$)]. Podatki dokazujejo korist zdravljenja s telmisartanom v primerjavi s placebom glede na vnaprej opredeljeni sekundarni sestavljeni opazovani dogodek, in sicer smrt zaradi srčno-žilnega dogodka, neusodni miokardni infarkt in neusodno možgansko kap [0,87 (95-odstotni interval zaupanja 0,76 - 1,00, $p = 0,048$)], medtem ko korist pri srčno-žilni umrljivosti ni bila dokazana (razmerje tveganja 1,03, 95-odstotni interval zaupanja 0,85 - 1,24).

O kašlju in angioedemu so poročali manj pogosto pri bolnikih, ki so se zdravili s telmisartanom, kot pri tistih, ki so se zdravili z ramiprilom, medtem ko je bila hipotenzija pri telmisartanu pogostejša.

Korist zdravljenja s kombinacijo telmisartana in ramiprila ni bila večja kot pri zdravljenju s samim ramiprilom ali telmisartanom. Srčno-žilna umrljivost in umrljivost zaradi vseh vzrokov sta bili številčno večji pri kombinaciji. Poleg tega je bila pri kombinaciji pomembno večja pojavnost hiperkaliemije, ledvične odpovedi, hipotenzije in sinkope. Zato pri tej populaciji uporabe kombinacije telmisartana in ramiprila ne priporočajo.

V preizkušanju PROfESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) se je pri bolnikih, starih 50 let in več, ki so pred kratkim doživeli možgansko kap, med jemanjem telmisartana povečala pojavnost sepse, in sicer pri 0,70 % v primerjavi z 0,49 % pri zdravljenih s placebom (RR 1,43; 95-odstotni interval zaupanja od 1,00 do 2,06). Pri bolnikih, ki so jemali telmisartan (0,33 %), se je v primerjavi s placebom (0,16 %) povečala pojavnost usodne sepse (RR 2,07 /95-odstotni interval zaupanja od 1,14 do 3,76/). Povečana pojavnost sepse med jemanjem telmisartana je lahko naključni dogodek ali pa je povezana s še neznanim mehanizmom.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in

combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost telmisartana pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani.

Učinek dveh odmerkov telmisartana na znižanje krvnega tlaka so ocenili pri 76 hipertenzivnih bolnikih, starih 6 do < 18 let, pretežno s preveliko telesno maso (telesna masa ≥ 20 kg in ≤ 120 kg, povprečna 74,6 kg), po štiritedenskem zdravljenju s telmisartanom po 1 mg/kg (n = 29 zdravljenih) ali 2 mg/kg (n = 31 zdravljenih). Ob vključitvi niso ugotavljali prisotnosti sekundarne hipertenzije. Pri nekaterih bolnikih so uporabili odmerke, ki so bili večji od priporočenih odmerkov za zdravljenje hipertenzije pri odrasli populaciji, in sicer do dnevnega odmerka, primerljivega z odmerkom po 160 mg, katerega so preskušali pri odraslih. Po prilagoditvi glede na starostno skupino so bile povprečne vrednosti sistoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodično vrednostjo (primarni opazovani dogodek) -14,5 (1,7) mmHg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg v skupini, ki je prejela odmerke telmisartana po 1 mg/kg in -6,0 (2,4) mmHg v skupini, ki je prejela placebo. Prilagojene spremembe diastoličnega krvnega tlaka v primerjavi z izhodišno vrednostjo so bile -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg in -3,5 (2,1) mmHg. Sprememba je bila odvisna od velikosti odmerka. Podatki o varnosti so bili pri bolnikih v tej raziskavi, starih 6 do < 18 let, na splošno podobni kot pri odraslih. Varnosti dolgotrajnega zdravljenja otrok in mladostnikov s telmisartanom niso ocenjevali.

O povečanju eozinofilcev, o katerem so poročali pri tej populaciji bolnikov, pri odraslih niso poročali. Njegov klinični pomen ni znan.

Klinični podatki nam ne omogočajo, da bi sklepali o učinkovitosti in varnosti telmisartana pri pediatrični populaciji s hipertenzijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Telmisartan se hitro absorbira, toda v različni količini. Povprečna absolutna biološka uporabnost telmisartana je približno 50-odstotna.

Kadar bolnik jemlje telmisartan s hrano, površina pod krivuljo plazemske koncentracije telmisartana v odvisnosti od časa ($AUC_{0-\infty}$) niha od približno 6 % (odmerek po 40 mg) do približno 19 % (odmerek po 160 mg). Plazemske koncentracije so tri ure po jemanju na tešče ali s hrano podobne.

Linearnost/nelinearnost

Nekoliko zmanjšana AUC predvidoma ne zmanjša terapevtične učinkovitosti.

Razmerje med odmerki in plazemskimi koncentracijami ni linearno. Največja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) in nekoliko manj tudi AUC se pri odmerkih, ki so večji od 40 mg, povečujeta nesorazmerno.

Porazdelitev

Telmisartan se obsežno veže na plazemske beljakovine (> 99,5 %), predvsem na albumin in kisli glikoprotein alfa₁. Povprečni navidezni porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je približno 500 l.

Biotransformacija

Telmisartan se s konjugacijo presnavlja v glukuronid matične spojine. Konjugat ni farmakološko aktiven.

Izločanje

Za telmisartan je značilna farmakokinetika dvoekspONENTNE razgradnje s končno razpolovno dobo izločanja, ki je večja od 20 ur. $C_{\max}$ in, nekoliko manj, AUC se povečujeta nesorazmerno glede na odmere.

Raziskave niso pokazale klinično pomembnega kopičenja telmisartana, kadar ga bolnik jemlje v priporočenih odmerkih. Plazemske koncentracije so bile pri ženskah večje kot pri moških, kar pa ne vpliva pomembneje na učinkovitost.

Po peroralnem (in intravenskem) dajanju se telmisartan skoraj povsem izloči z blatom, največ kot nespremenjena spojina. S sečem se skupno izloči manj kot 1 % odmerka. Skupni plazemski očistek (Cl_{tot}) je v primerjavi z jetrnim krvnim pretokom (približno 1500 ml/min) velik (približno 1000 ml/min).

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko dveh odmerkov telmisartana so ocenjevali kot sekundarni cilj pri hipertenzivnih bolnikih ($n = 57$), starih 6 do < 18 let, po štiritedenskem jemanju telmisartana v odmerkih po 1 mg/kg ali 2 mg/kg. Cilja farmakokinetične raziskave sta bila določitev ravnotežnega stanja telmisartana pri otrocih in mladostnikih in proučitev s starostjo povezanih razlik. Raziskava je bila premajhna, da bi lahko zanesljivo ocenili farmakokinetiko zdravila pri otrocih, mlajših od 12 let, toda njeni rezultati se na splošno ujemajo z izsledki pri odraslih in potrjujejo nelinearnost telmisartana, zlasti njegove $C_{\max}$.

Spol

Plazemske koncentracije se med spoloma razlikujejo. $C_{\max}$ in AUC sta pri ženskah približno trikrat oziroma dvakrat večji kot pri moških.

Starejši

Farmakokinetika telmisartana se pri starostnikih in mlajših od 65 let ne razlikuje.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago do zmerno in hudo ledvično okvaro se je plazemska koncentracija podvojila, pri bolnikih z ledvično okvaro, ki so se zdravili z dializo, pa so izmerili manjše plazemske koncentracije. Pri bolnikih z ledvično okvaro se telmisartan obsežno veže na plazemske beljakovine in ga z dializo ne moremo odstraniti. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z ledvično okvaro ne spremeni.

Jetrna okvara

Farmakokinetične študije so pri bolnikih z jetrno okvaro pokazale skoraj 100-odstotno povečano absolutno biološko uporabnost. Razpolovna doba izločanja se pri bolnikih z jetrno okvaro ne spremeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah o varnosti so se po vnosu odmerkov, po katerih je bila izpostavljenost zdravilu primerljiva s tisto pri kliničnem terapevtskem razponu odmerjanja, zmanjšali parametri rdečih krvničk (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), spremenila se je ledvična hemodinamika (povečala se je vsebnost sečnine v krvi in kreatinina) in povečala količina kalija v serumu normotenzivnih živali. Pri psih so zasledili razširjene ledvične tubule in atrofijo. Pri podganah in psih so zasledili še poškodbe želodčne sluznice (erozije, razjede ali vnetje). Te farmakološke neželene učinke, ki so jih odkrile predklinične študije tako pri zaviralcih ACE kot antagonistih receptorjev angiotenzina II, so preprečili s peroralnim dajanjem solne raztopine.

Pri obeh živalskih vrstah se je povečala aktivnost renina v plazmi in pojavila hipertrofija/hiperplazija ledvičnih jukstaglomerulnih celic. Kaže, da te spremembe, ki so skupna značilnost celotne skupine zdravil, kamor spadajo zaviralci ACE in drugi antagonisti receptorjev angiotenzina II, niso klinično pomembne.

Jasnih dokazov o teratogenem učinku ni bilo, toda toksični odmerki telmisartana so vplivali na postnatalni razvoj mladičev in povzročili motnje, kot so manjša telesna masa in zapoznelo odpiranje oči.

Študije *in vitro* pri podganah in miših niso odkrile mutagenega niti pomembnega klastogenega ali kancerogenega delovanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

povidon (K30)
meglumin
natrijev hidroksid
laktoza monohidrat
sorbitol (E420)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC Al): 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 in 100 tablet (en pretisni omot vsebuje 7 ali 10 tablet), v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. junij 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 19. marec 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVES GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Navedba smiselno ni potrebna.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tolura 40 mg tablete

telmisartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ena tableta vsebuje sorbitol (E420) in laktozo. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

56 tablet

84 tablet

90 tablet

98 tablet

100 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tolura 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT/ OPA/Al/PVC Al

1. IME ZDRAVILA

Tolura 40 mg tablete

telmisartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Samo na pretisnih omotih po 7 tablet:

PON

TOR

SRE

ČET

PET

SOB

NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Tolura 80 mg tablete

telmisartan

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ena tableta vsebuje sorbitol (E420) in laktozo. Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

tableta

14 tablet

28 tablet

30 tablet

56 tablet

84 tablet

90 tablet

98 tablet

100 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Tolura 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

<Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.>

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT/ OPA/Al/PVC Al

1. IME ZDRAVILA

Tolura 80 mg tablete

telmisartan

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Samo na pretisnih omotih po 7 tablet:

PON

TOR

SRE

ČET

PET

SOB

NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Tolura 40 mg tablete telmisartan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tolura in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tolura
3. Kako jemati zdravilo Tolura
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tolura
6. Dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tolura in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tolura spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v vašem telesu in povzroča, da se krvne žile zožijo. Posledica je zvišan krvni tlak. Tolura zavira učinek angiotenzina II in tako sprosti krvne žile, zato se vam krvni tlak zniža.

Zdravilo Tolura uporabljamo za zdravljenje esencialne hipertenzije (visokega krvnega tlaka) pri odraslih. Esencialno pomeni, da visokega krvnega tlaka ne povzroča drugo bolezensko stanje.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v več organih. Posledice so lahko srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča nikakršnih simptomov, dokler ne nastanejo poškodbe. Zato je pomembno, da krvni tlak redno merimo in tako preverjamo, ali je v normalnem območju.

Zdravilo Tolura uporabljamo tudi za zmanjševanje srčno-žilnih dogodkov (npr. srčnega infarkta ali možganske kapi) pri odraslih z velikim tveganjem zaradi zmanjšane ali blokirane oskrbe srca ali nog s krvjo, ali pri odraslih, ki so doživeli možgansko kap ali imajo sladkorno bolezen in veliko tveganje za srčno-žilne dogodke. Zdravnik vam bo povedal, ali pri vas obstaja povečano tveganje za te dogodke.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tolura

Ne jemljite zdravila Tolura

- Če ste alergični na telmisartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste noseči več kot 3 mesece (zdravilo Tolura se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti – glejte poglavje o nosečnosti).
- Če imate hude jetrne težave, npr. holestazo ali zaporo žolčnih poti (težave z iztekanjem žolča iz jeter in žolčnika), ali katerokoli drugo hudo jetrno bolezen.
- Če imate sladkorno bolezen ali okvaro delovanja ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate karkoli od naštetega, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden boste vzeli zdravilo Tolura.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, če imate ali ste kadarkoli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:

- ledvično bolezen ali so vam presadili ledvico,
- stenozo ledvične arterije (zožitev krvnih žil v eni ali obeh ledvicah),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode iz telesa), ali pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (jemanja tablet za odvajanje vode), diete z majhno vsebnostjo soli, driske ali bruhanja;
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen.

Posvetujte se z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Tolura:

- če jemljete digoksin
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo
 - aliskiren.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila Tolura pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila Tolura sami od sebe.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči, ali če načrtujete nosečnost. Zdravila Tolura ni priporočljivo jemati v zgodnjem obdobju nosečnosti. Če ste noseči več kot tri mesece, ga ne smete jemati, saj lahko v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Če boste operirani ali boste dobili anestezijo, morate zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Tolura.

Zdravilo Tolura lahko pri črni rasi manj učinkovito znižuje krvni tlak.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Tolura".

Otroci in mladostniki

Zdravila Tolura ne priporočamo otrokom in mladostnikom, starim do 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tolura

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerek teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za našeta zdravila, kadar jih jemljete sočasno z zdravilom Tolura:

- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije;
- zdravila, ki lahko povečajo raven kalija v krvi (npr. nadomestki soli s kalijem), diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekatero tableto za odvajanje vode), zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), angatonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- diuretiki (tablete za odvajanje vode), zlasti če sočasno z zdravilom Tolura jemljete velike odmerke, ki lahko povzročijo preveliko izgubo vode iz telesa in znižajo krvni tlak (povzročijo hipotenzijo);
- če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Tolura" in "Opozorila in previdnostni ukrepi");

- digoksin.

Učinek zdravila Tolura se lahko zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (npr. aspirin ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Tolura lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, ali zdravil z možnim antihipertenzivnim učinkom (npr. baklofen, amifostin). Poleg tega lahko nizek krvni tlak dodatno znižajo alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi. Ta učinek boste opazili kot omotico med vstajanjem. Z zdravnikom se morate posvetovati, ali je treba med jemanjem zdravila Tolura prilagoditi odmerek vašega drugega zdravila.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči, ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Tolura prenehate jemati, preden boste zanosili, ali takoj, ko boste vedeli, da ste noseči. Svetoval vam bo tudi, da namesto zdravila Tolura jemljete drugo zdravilo. Zdravila Tolura v zgodnji nosečnosti ne priporočajo, ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot tri mesece, saj lahko njegovo jemanje po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojiti. Zdravila Tolura ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še zlasti, če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so med zdravljenjem z zdravilom Tolura omotični ali utrujeni. Če ste omotični ali utrujeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Tolura vsebuje laktozo in sorbitol (E420)

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo zdravila Tolura posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje 149,8 mg sorbitola v eni tableti. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom preden vzamete ali dobite to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Tolura

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Tolura je ena tableta na dan. Poskusite jemati tablete vsak dan ob isti uri. Zdravilo Tolura lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate pogoltniti z malo vode ali druge brezalkoholne pijače. Pomembno je, da jemljete zdravilo Tolura vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Tolura premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Za večino bolnikov je običajni odmerek zdravila Tolura za 24-urni nadzor krvnega tlaka ena tableta po 40 mg enkrat na dan. Zdravnik lahko priporoči tudi manjši odmerek po 20 mg ali večji odmerek po 80 mg. Tablet zdravila Tolura ni mogoče razdeliti, zato niso primerne za bolnike, ki potrebujejo odmerek 20 mg telmisartana. Za te bolnike je na voljo enakovredno zdravilo z enako učinkovino. Zdravilo Tolura lahko jemljete tudi v kombinaciji z diuretiki, npr. s hidroklorotiazidom, za katerega se je pokazalo, da pri sočasnem jemanju z zdravilom Tolura dodatno znižuje krvni tlak.

Za zmanjševanje srčno-žilnih dogodkov je običajni odmerek zdravila Tolura ena tableta po 80 mg na dan. Na začetku preventivnega zdravljenja z zdravilom Tolura 80 mg je treba pogosto izmeriti krvni tlak.

Če imate motnje v delovanju jeter, običajni odmerek ne sme biti večji od 40 mg enkrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tolura, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tolura

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, naj vas ne skrbi. Vzemite ga takoj, ko se spomnite, in z jemanjem nadaljujte kot običajno. Če tablete ves dan ne vzamete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo.

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa* (pogosto poimenovana tudi *zastrupitev krvi*, je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva in je lahko usodna), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika.

Možni neželeni učinki zdravila Tolura so:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

nizek krvni tlak (hipotenzija) pri osebah, pri katerih z zdravljenjem preprečujemo srčno-žilne dogodke.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužbe sečil, okužbe zgornjih dihal (npr. bolečine v grlu, vneti sinusi, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija, težave z usnavanjem, občutek žalosti (depresija), omedlevica (sinkopa), vrtoglavica, počasen srčni utrip (bradikardija), nizek krvni tlak (hipotenzija) pri osebah, ki se zdravijo zaradi visokega krvnega tlaka, omotica pri vstajanju (ortostatska hipotenzija), zasoplost, kašelj, trebušne bolečine, driska, nelagodje v trebuhu, napenjanje, bruhanje, srbenje, povečano znojenje, medikamentni izpuščaj, bolečine v hrbtu, mišični krči, mišična bolečina (mialgija), ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved, bolečina v prsnem košu, občutek oslabelosti in zvišana raven kreatinina v krvi.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

sepsa* (pogosto poimenovana tudi *zastrupitev krvi*, je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva in je lahko usodna), povečanje določenih belih krvničk (eozinofilija), majhno število trombocitov (trombocitopenija), huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija), alergijska reakcija (npr. izpuščaj, srbež, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), občutek tesnobe, zaspanost, motnje vida, hitro bitje srca (tahikardija), suha usta, želodčne težave, motnje okusa (disgevizija), motnje jetrnega delovanja (pri japonskih bolnikih obstaja večja verjetnost pojavljanja teh neželenih učinkov), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem), ekcem (kožno obolenje), kožna rdečica, koprivnica (urtikarija), hud medikamentni izpuščaj, bolečina v sklepih (artralgija), bolečina v okončini, bolečina v kitah, gripi podobna bolezen, znižan hemoglobin (krvna beljakovina), povečana raven sečne kisline, povečanje

jetrnih encimov ali kreatin fosfokinaze v krvi.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):
Progresivno brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen)**

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):
Intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

*Morebiti gre za naključje ali pa je pojav povezan z mehanizmom delovanja, ki še ni znan.

** Poročali so o primerih progresivnega brazgotinjenja pljučnega tkiva med jemanjem telmisartana, vendar ni znano, ali je vzrok telmisartan.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tolura

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tolura

- Učinkovina je telmisartan. Ena tableta vsebuje 40 mg telmisartana.
- Druge sestavine zdravila so povidon, meglumin, natrijev hidroksid, laktoza monohidrat, sorbitol (E420) in magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Tolura vsebuje laktozo in sorbitol (E420)".

Izgled zdravila Tolura in vsebina pakiranja

Tolura 40 mg tablete so bele do skoraj bele, izbočene, ovalne tablete.

Na voljo so škatle po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA 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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

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

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

Latvija
KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Tolura 80 mg tablete telmisartan

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Tolura in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tolura
3. Kako jemati zdravilo Tolura
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Tolura
6. Dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Tolura in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Tolura spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antagonisti angiotenzina II. Angiotenzin II je snov, ki nastaja v vašem telesu in povzroča, da se krvne žile zožijo. Posledica je zvišan krvni tlak. Tolura zavira učinek angiotenzina II in tako sprosti krvne žile, zato se vam krvni tlak zniža.

Zdravilo Tolura uporabljamo za zdravljenje esencialne hipertenzije (visokega krvnega tlaka) pri odraslih. Esencialno pomeni, da visokega krvnega tlaka ne povzroča drugo bolezensko stanje.

Če visokega krvnega tlaka ne zdravimo, lahko poškoduje krvne žile v več organih. Posledice so lahko srčni infarkt, srčno popuščanje ali ledvična odpoved, možganska kap ali slepota. Visok krvni tlak običajno ne povzroča nikakršnih simptomov, dokler ne nastanejo poškodbe. Zato je pomembno, da krvni tlak redno merimo in tako preverjamo, ali je v normalnem območju.

Zdravilo Tolura uporabljamo tudi za zmanjševanje srčno-žilnih dogodkov (npr. srčnega infarkta ali možganske kapi) pri odraslih z velikim tveganjem zaradi zmanjšane ali blokirane oskrbe srca ali nog s krvjo, ali pri odraslih, ki so doživeli možgansko kap ali imajo sladkorno bolezen in veliko tveganje za srčno-žilne dogodke. Zdravnik vam bo povedal, ali pri vas obstaja povečano tveganje za te dogodke.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Tolura

Ne jemljite zdravila Tolura

- Če ste alergični na telmisartan ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če ste noseči več kot 3 mesece (zdravilo Tolura se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti – glejte poglavje o nosečnosti).
- Če imate hude jetrne težave, npr. holestazo ali zaporo žolčnih poti (težave z iztekanjem žolča iz jeter in žolčnika), ali katerokoli drugo hudo jetrno bolezen.
- Če imate sladkorno bolezen ali okvaro delovanja ledvic in se zdravite z zdravilom za znižanje krvnega tlaka, ki vsebuje aliskiren.

Če imate karkoli od naštetega, povejte zdravniku ali farmacevtu, preden boste vzeli zdravilo Tolura.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetujte se z zdravnikom, če imate ali ste kadarkoli v preteklosti imeli katero od naslednjih stanj ali bolezni:

- ledvično bolezen ali so vam presadili ledvico,
- stenozo ledvične arterije (zožitev krvnih žil v eni ali obeh ledvicah),
- jetrno bolezen,
- težave s srcem,
- zvišano raven aldosterona (zadrževanje vode in soli v telesu ter neravnovesje različnih mineralov v krvi),
- nizek krvni tlak (hipotenzija), ki se pojavi, če ste dehidrirani (prevelika izguba vode iz telesa), ali pomanjkanje soli zaradi diuretičnega zdravljenja (jemanja tablet za odvajanje vode), diete z majhno vsebnostjo soli, driske ali bruhanja;
- zvišano raven kalija v krvi,
- sladkorno bolezen.

Posvetujte se z zdravnikom, preden boste vzeli zdravilo Tolura:

- če jemljete digoksin
- če jemljete katero od naslednjih zdravil, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - zaviralec ACE (na primer enalapril, lizinopril ali ramipril), zlasti če imate kakšne težave z ledvicami, ki so povezane s sladkorno boleznijo
 - aliskiren.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pri vas po jemanju zdravila Tolura pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje ali driska. O nadaljnjem zdravljenju bo odločil zdravnik. Ne prenehajte jemati zdravila Tolura sami od sebe.

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči, ali če načrtujete nosečnost. Zdravila Tolura ni priporočljivo jemati v zgodnjem obdobju nosečnosti. Če ste noseči več kot tri mesece, ga ne smete jemati, saj lahko v tem obdobju resno škoduje vašemu otroku (glejte poglavje o nosečnosti).

Če boste operirani ali boste dobili anestezijo, morate zdravniku povedati, da jemljete zdravilo Tolura.

Zdravilo Tolura lahko pri črni rasi manj učinkovito znižuje krvni tlak.

Zdravnik vam bo morda v rednih presledkih kontroliral delovanje ledvic, krvni tlak in količino elektrolitov (npr. kalija) v krvi.

Glejte tudi informacije pod naslovom "Ne jemljite zdravila Tolura".

Otroci in mladostniki

Zdravila Tolura ne priporočamo otrokom in mladostnikom, starim do 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Tolura

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravnik bo morda moral spremeniti odmerke teh zdravil ali uvesti druge previdnostne ukrepe. V nekaterih primerih boste morali katero od teh zdravil prenehati jemati. To velja zlasti za našeta zdravila, kadar jih jemljete sočasno z zdravilom Tolura:

- zdravila z litijem za zdravljenje nekaterih oblik depresije;
- zdravila, ki lahko povečajo raven kalija v krvi (npr. nadomestki soli s kalijem), diuretiki, ki zadržujejo kalij (nekatero tableto za odvajanje vode), zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), angatonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina ali ibuprofen), heparin, imunosupresivi (npr. ciklosporin ali takrolimus) in antibiotik trimetoprim;
- diuretiki (tablete za odvajanje vode), zlasti če sočasno z zdravilom Tolura jemljete velike odmerke, ki lahko povzročijo preveliko izgubo vode iz telesa in znižajo krvni tlak (povzročijo hipotenzijo);
- če jemljete zaviralec ACE ali aliskiren (glejte tudi informacije pod naslovoma "Ne jemljite zdravila Tolura" in "Opozorila in previdnostni ukrepi");

- digoksin.

Učinek zdravila Tolura se lahko zmanjša, če jemljete nesteroidna protivnetna zdravila (npr. aspirin ali ibuprofen) ali kortikosteroide.

Zdravilo Tolura lahko poveča učinek drugih zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka, ali zdravil z možnim antihipertenzivnim učinkom (npr. baklofen, amifostin). Poleg tega lahko nizek krvni tlak dodatno znižajo alkohol, barbiturati, narkotiki ali antidepresivi. Ta učinek boste opazili kot omotico med vstajanjem. Z zdravnikom se morate posvetovati, ali je treba med jemanjem zdravila Tolura prilagoditi odmerek vašega drugega zdravila.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči, ali če načrtujete nosečnost. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da zdravilo Tolura prenehate jemati, preden boste zanosili, ali takoj, ko boste vedeli, da ste noseči. Svetoval vam bo tudi, da namesto zdravila Tolura jemljete drugo zdravilo. Zdravila Tolura v zgodnji nosečnosti ne priporočajo, ne smete pa ga jemati, ko boste noseči več kot tri mesece, saj lahko njegovo jemanje po tretjem mesecu nosečnosti resno škoduje vašemu otroku.

Dojenje

Povejte zdravniku, če dojite ali nameravate začeti dojit. Zdravila Tolura ne priporočajo materam, ki dojijo. Če boste želeli dojit, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo, še zlasti, če je vaš otrok novorojenček ali se je prezgodaj rodil.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri ljudje so med zdravljenjem z zdravilom Tolura omotični ali utrujeni. Če ste omotični ali utrujeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Tolura vsebuje laktozo in sorbitol (E420)

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo zdravila Tolura posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje 299,7 mg sorbitola v eni tableti. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom preden vzamete ali dobite to zdravilo.

3. Kako jemati zdravilo Tolura

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Tolura je ena tableta na dan. Poskusite jemati tablete vsak dan ob isti uri. Zdravilo Tolura lahko jemljete s hrano ali brez nje. Tablete morate pogoltniti z malo vode ali druge brezalkoholne pijače. Pomembno je, da jemljete zdravilo Tolura vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči drugače. Če menite, da je učinek zdravila Tolura premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Za večino bolnikov je običajni odmerek zdravila Tolura za 24-urni nadzor krvnega tlaka ena tableta po 40 mg enkrat na dan. Zdravnik lahko priporoči tudi manjši odmerek po 20 mg ali večji odmerek po 80 mg. Tablet zdravila Tolura ni mogoče razdeliti, zato niso primerne za bolnike, ki potrebujejo odmerek 20 mg telmisartana. Za te bolnike je na voljo enakovredno zdravilo z enako učinkovino. Zdravilo Tolura lahko jemljete tudi v kombinaciji z diuretiki, npr. s hidroklorotiazidom, za katerega se je pokazalo, da pri sočasnem jemanju z zdravilom Tolura dodatno znižuje krvni tlak.

Za zmanjševanje srčno-žilnih dogodkov je običajni odmerek zdravila Tolura ena tableta po 80 mg na dan. Na začetku preventivnega zdravljenja z zdravilom Tolura 80 mg je treba pogosto izmeriti krvni tlak.

Če imate motnje v delovanju jeter, običajni odmerek ne sme biti večji od 40 mg enkrat na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Tolura, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, morate nemudoma poklicati svojega zdravnika, farmacevta ali oddelek za nujno pomoč v najbližji bolnišnici.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Tolura

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila, naj vas ne skrbi. Vzemite ga takoj, ko se spomnite, in z jemanjem nadaljujte kot običajno. Če tablete ves dan ne vzamete, vzemite naslednji dan običajni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni in zahtevajo takojšnjo zdravstveno oskrbo.

Nemudoma morate obiskati zdravnika, če se pojavi kateri od naslednjih simptomov:

Sepsa* (pogosto poimenovana tudi *zastrupitev krvi*, je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva in je lahko usodna), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem); ti neželeni učinki so redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov), toda zelo resni, zato morajo bolniki takoj prenehati z jemanjem zdravila in nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Brez zdravljenja so lahko usodni za bolnika.

Možni neželeni učinki zdravila Tolura so:

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

nizek krvni tlak (hipotenzija) pri osebah, pri katerih z zdravljenjem preprečujemo srčno-žilne dogodke.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

okužbe sečil, okužbe zgornjih dihal (npr. bolečine v grlu, vneti sinusi, prehlad), pomanjkanje rdečih krvničk (anemija), visoka raven kalija, težave z usnavanjem, občutek žalosti (depresija), omedlevica (sinkopa), vrtoglavica, počasen srčni utrip (bradikardija), nizek krvni tlak (hipotenzija) pri osebah, ki se zdravijo zaradi visokega krvnega tlaka, omotica pri vstajanju (ortostatska hipotenzija), zasoplost, kašelj, trebušne bolečine, driska, nelagodje v trebuhu, napenjanje, bruhanje, srbenje, povečano znojenje, medikamentni izpuščaj, bolečine v hrbtu, mišični krči, mišična bolečina (mialgija), ledvična okvara, tudi akutna ledvična odpoved, bolečina v prsnem košu, občutek oslabelosti in zvišana raven kreatinina v krvi.

Redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

sepsa* (pogosto poimenovana tudi *zastrupitev krvi*, je huda okužba, pri kateri pride v vsem telesu do vnetnega odziva in je lahko usodna), povečanje določenih belih krvničk (eozinofilija), majhno število trombocitov (trombocitopenija), huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija), alergijska reakcija (npr. izpuščaj, srbež, oteženo dihanje, piskanje, otekanje obraza ali nizek krvni tlak), nizka raven krvnega sladkorja (pri bolnikih s sladkorno boleznijo), občutek tesnobe, zaspanost, motnje vida, hitro bitje srca (tahikardija), suha usta, želodčne težave, motnje okusa (disgevizija), motnje jetrnega delovanja (pri japonskih bolnikih obstaja večja verjetnost pojavljanja teh neželenih učinkov), hitro otekanje kože in sluznice (angioedem), ekcem (kožno obolenje), kožna rdečica, koprivnica (urtikarija), hud medikamentni izpuščaj, bolečina v sklepih (artralgija), bolečina v okončini, bolečina v kitah, gripi podobna bolezen, znižan hemoglobin (krvna beljakovina), povečana raven sečne kisline, povečanje

jetrnih encimov ali kreatin fosfokinaze v krvi.

Zelo redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):
Progresivno brazgotinjenje pljučnega tkiva (intersticijska pljučna bolezen)**

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):
Intestinalni angioedem: po uporabi podobnih zdravil so poročali o oteklosti črevesja s simptomi, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in driska.

*Morebiti gre za naključje ali pa je pojav povezan z mehanizmom delovanja, ki še ni znan.

**Poročali so o primerih progresivnega brazgotinjenja pljučnega tkiva med jemanjem telmisartana, vendar ni znano, ali je vzrok telmisartan.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Tolura

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Tolura

- Učinkovina je telmisartan. Ena tableta vsebuje 80 mg telmisartana.
- Druge sestavine zdravila so povidon, meglumin, natrijev hidroksid, laktoza monohidrat, sorbitol (E420) in magnezijev stearat. Glejte poglavje 2 "Zdravilo Tolura vsebuje laktozo in sorbitol (E420)".

Izgled zdravila Tolura in vsebina pakiranja

Tolura 80 mg tablete so bele do skoraj bele, izbočene tablete v obliki kapsule.

Na voljo so škatle po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

България

KPKA 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

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Norge

KRKA Sverige AB

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

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest

Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto

Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.

Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy

Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB

Τηλ: + 357 24 651 882

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

Latvija

KRKA Latvija SIA

Tel: + 371 6 733 86 10

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.