

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolura 40 mg tabletki

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 149,8 mg sorbitolu (E 420) i 57 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki.

40 mg: białe do prawie białych, obustronnie wypukłe, owalne tabletki.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z:

- jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzyca typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

#### Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do 80 mg jeden raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągane po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie stwierdzono, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności dostosowania dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

## *Specjalne grupy pacjentów*

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wymagających hemodializoterapii są ograniczone. U tych pacjentów zaleca się podawanie mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 20 mg (patrz punkt 4.4). Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Tolura jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby dawka nie może być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stosowania produktu leczniczego Tolura u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 oraz 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Tabletki telmisartanu należy przyjmować doustnie, raz na dobę, popijając płynem, niezależnie od posiłków.

### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego*

Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

Tabletek Tolura nie można dzielić, dlatego nie są one odpowiednie dla pacjentów, którzy wymagają dawki 20 mg telmisartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego ani dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie. Dla tych pacjentów dostępny jest równoważny produkt z tą samą substancją czynną.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zaburzenia w odpływie żółci
- Ciężka niewydolność wątroby

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tolura z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy podawać produktu Tolura pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Produkt Tolura może być stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

#### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

#### Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy podczas podawania produktu Tolura. Brak danych dotyczących stosowania produktu Tolura u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

#### Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce produktu Tolura, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Tolura. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Tolura.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków, takich jak telmisartan, wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią,

oligurią lub, rzadko, z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak, więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, albo kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.

U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do śmierci.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu leków, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści i ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (>70 lat).
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Leki lub grupy terapeutyczne leków, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym.
- Zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ciężka niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

Zaleca się szczegółowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

#### Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera 149,8 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

## Laktoza

Produkt Tolura zawiera laktozę. Produkt Tolura nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

## Inne

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą wieńcową może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Digoksyna

Zaobserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%), gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym).

Wystąpienie hiperkaliemii jest uzależnione od obecności czynników ryzyka. Zagrożenie zwiększa się w przypadku skojarzonego leczenia wyżej wymienionymi lekami. Ryzyko jest szczególnie duże w przypadku skojarzonego leczenia z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i substytutami soli zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne, jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

### *Niezalecane jednoczesne stosowanie*

### Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak telmisartan, osłabiają utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich równoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na stwierdzoną hipokaliemię, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

## Lit

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności było obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz, rzadko, z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

*Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności*

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ciężką niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  ramiprylu i ramipirylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

#### Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejse leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

*Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone*

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze telmisartanu może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące leki mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólne i leki przeciwdepresyjne.

#### Kortykosteroidy (podawane ogólnie)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Tolura u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć stosowanie alternatywnej metody leczenia.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu Tolura podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

#### Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu Tolura na płodność u mężczyzn i kobiet.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w przypadku terapii przeciwnadciśnieniowej z użyciem produktów leczniczych takich jak Tolura mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po telmisartanie była podobna jak po placebo (41,4% v. 43,9%) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą chorego. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u

pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane zebrano z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu leku do obrotu. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 lat.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenia dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok

Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem<sup>1</sup>

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość

Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkalemia

Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

##### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenność, depresja

Rzadko: Niepokój

##### Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Omdlenie

Rzadko: Senność

##### Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

##### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

##### Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia

Rzadko: Tachykardia

##### Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: Niedociśnienie<sup>2</sup>, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność, kaszel  
Bardzo rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc<sup>4</sup>

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty  
Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby<sup>3</sup>

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka  
Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni  
Rzadko: Bóle stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek, w tym ciężka niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, astenia (osłabienie)  
Rzadko: Objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi  
Rzadko: Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej we krwi

1,2,3,4: szczegółowy opis, patrz podpunkt „*Opis wybranych działań niepożądanych*”

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Posocznica

W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz również punkt 5.1).

##### Niedociśnienie

Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

##### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

##### Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

#### Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciężką niewydolność nerek.

#### Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe oraz podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia oraz od nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole i płyny oraz objętość wewnątrznaczyniową.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny II, produkty jednoskładnikowe; kod ATC: C09CA07.

#### Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym, po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora (typ AT<sub>1</sub>) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem receptora AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc, nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godz. i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godz.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

#### Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godz. od przyjęcia, obejmując również okres ostatnich 4 godz. przed następną dawką. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (ang. *through to peak ratio*), stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg, jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu **ONTARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%), ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8%, odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonemu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (**H**eat **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według

tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PROfESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze

występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze dwóch dawek telmisartanu oceniano u 76 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i znaczną nadwagą, w wieku 6 do <18 lat (masa ciała  $\geq 20$  kg i  $\leq 120$  kg, średnia masa ciała 74,6 kg), po podaniu telmisartanu 1 mg/kg (n=29 leczonych) lub 2 mg/kg (n=31 leczonych) przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Do momentu włączenia nie diagnozowano obecności wtórnego nadciśnienia tętniczego. W przypadku niektórych badanych pacjentów zastosowano dawki większe niż dawki zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, osiągając dawkę dobową porównywalną do dawki 160 mg, którą testowano u osób dorosłych. Po skorygowaniu o grupę wiekową średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła -14,5 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan w dawce 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan 1 mg/kg oraz -6,0 (2,4) mmHg w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła odpowiednio -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg oraz -3,5 (2,1) mmHg. Zmiana zależała od dawki. Uzyskane w tym badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do <18 lat wydają się być zasadniczo podobne do danych dotyczących osób dorosłych. Nie oceniono długotrwałej terapii telmisartanem u dzieci i młodzieży.

Obserwowanego w tej populacji zwiększenia liczby eozynofili nie stwierdzano w populacji dorosłych. Jego istotność i znaczenie kliniczne nie są znane.

Uzyskane dane kliniczne nie pozwalają określić bezpieczeństwa i skuteczności telmisartanu w populacji dzieci i młodzieży.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ( $AUC_{0-\infty}$ ) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godz. od przyjęcia produktu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy produkt był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

#### Liniowość lub nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami a stężeniem w osoczu krwi.  $C_{max}$  i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

#### Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarym ( $V_{dss}$ ) wynosi około 500 l.

#### Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych, nie posiadających aktywności farmakologicznej.

#### Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji >20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał

kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy ( $Cl_{tot}$ ) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

#### *Specjalne grupy pacjentów*

##### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dwóch dawek telmisartanu, która stanowiła drugi cel badania, oceniono u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ( $n = 57$ ) w wieku od 6 do <18 lat po przyjmowaniu telmisartanu 1 mg/kg lub 2 mg/kg przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Ocena farmakokinetyki obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz zbadanie różnic związanych z wiekiem. Chociaż badanie było zbyt małe, by umożliwić pełną ocenę farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyniki są zasadniczo zgodne z wynikami dotyczącymi dorosłych i potwierdzają nieliniowość telmisartanu, zwłaszcza w przypadku wartości  $C_{max}$ .

##### Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

##### Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u osób w podeszłym wieku powyżej i poniżej 65 lat.

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u chorych z zaburzoną czynnością nerek.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym wynikającym z działania farmakologicznego działaniem niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost

aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon (K30)  
Meglumina  
Sodu wodorotlenek  
Laktoza jednowodna  
Sorbitol (E 420)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii OPA/Al/PVC, Al. Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 lub 100 tabletek, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 marca 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tolura 80 mg tabletki

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 299,7 mg sorbitolu (E 420) i 114 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

80 mg: białe do prawie białych, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Nadciśnienie tętnicze

Leczenie samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zmniejszenie częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób dorosłych z:

- jawną chorobą miażdżycową (choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych w wywiadzie) lub
- cukrzyca typu 2 z udokumentowanymi powikłaniami dotyczącymi narządów docelowych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

#### Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Zazwyczaj skuteczna dawka wynosi 40 mg jeden raz na dobę. U niektórych pacjentów poprawa może nastąpić już po dawce 20 mg. W przypadku braku zadowalającego działania obniżającego ciśnienie tętnicze, dawka telmisartanu może być zwiększona do 80 mg jeden raz na dobę. Alternatywnie, telmisartan można zastosować w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, takimi jak hydrochlorotiazyd, który jak wykazano, posiada działanie addycyjne w stosunku do obniżającego ciśnienie krwi działania telmisartanu. W przypadku, kiedy rozważane jest zwiększenie dawki, trzeba wziąć pod uwagę fakt, że maksymalne działanie obniżające ciśnienie jest osiągane po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia (patrz punkt 5.1).

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę. Nie stwierdzono, czy dawki mniejsze niż 80 mg telmisartanu są skuteczne w zmniejszeniu częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zaleca się ścisłą kontrolę ciśnienia tętniczego podczas rozpoczynania podawania telmisartanu w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz w razie konieczności dostosowania dawki leków obniżających ciśnienie tętnicze.

## *Specjalne grupy pacjentów*

### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Dane dotyczące pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub wymagających hemodializoterapii są ograniczone. U tych pacjentów zaleca się podawanie mniejszej dawki początkowej, wynoszącej 20 mg (patrz punkt 4.4). Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Tolura jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3). W przypadku łagodnych do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby dawka nie może być większa niż 40 mg jeden raz na dobę (patrz punkt 4.4).

### Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku.

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności stosowania produktu leczniczego Tolura u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 oraz 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

### Sposób podawania

Tabletki telmisartanu należy przyjmować doustnie, raz na dobę, popijając płynem, niezależnie od posiłków.

### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub zastosowaniem produktu leczniczego*

Telmisartan należy przechowywać w szczelnie zamkniętym blistrze ze względu na właściwości higroskopijne tabletek. Tabletki należy wyjmować z blistra bezpośrednio przed zażyciem (patrz punkt 6.6).

Tabletek Tolura nie można dzielić, dlatego nie są one odpowiednie dla pacjentów, którzy wymagają dawki 20 mg telmisartanu w leczeniu nadciśnienia tętniczego ani dla pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych hemodializie. Dla tych pacjentów dostępny jest równoważny produkt z tą samą substancją czynną.

## **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Zaburzenia w odpływie żółci
- Ciężka niewydolność wątroby

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tolura z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia antagonistami receptora angiotensyny II u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy podawać produktu Tolura pacjentom z zastojem żółci, zaburzeniami w odpływie żółci lub z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.3), ponieważ telmisartan jest wydalany głównie z żółcią. U tych pacjentów można spodziewać się zmniejszenia klirensu wątrobowego telmisartanu. Produkt Tolura może być stosowany u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby jedynie z zachowaniem ostrożności.

#### Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek podczas podawania leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron pacjentom z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub ze zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki.

#### Zaburzenia czynności nerek i przeszczep nerki

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresowe kontrolowanie stężenia potasu i kreatyniny w surowicy podczas podawania produktu Tolura. Brak danych dotyczących stosowania produktu Tolura u pacjentów po niedawno przeprowadzonym przeszczepie nerki.

#### Zmniejszenie objętości krwi krążącej

Objawowe niedociśnienie tętnicze, szczególnie po pierwszej dawce produktu Tolura, może wystąpić u pacjentów ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową i (lub) zmniejszonym stężeniem sodu w wyniku intensywnego leczenia moczopędnego, ograniczenia spożycia soli, biegunki lub wymiotów. Zaburzenia te powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Tolura. Niedobory płynów i (lub) sodu powinny zostać wyrównane przed podaniem produktu Tolura.

#### Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS*)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEI*), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. *Angiotensin Receptor Blockers, ARB*) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

#### Inne stany związane z pobudzeniem układu renina-angiotensyna-aldosteron

U pacjentów, u których napięcie naczyniowe i czynność nerek zależą głównie od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron (np. pacjenci z ciężką zastoinową niewydolnością serca lub z chorobami nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej) podawanie leków, takich jak telmisartan wpływających na ten układ było związane z gwałtownym obniżeniem ciśnienia krwi, hiperazotemią,

oligurią lub, rzadko, z ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 4.8).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem przeważnie nie odpowiadają na leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi poprzez hamowanie układu renina-angiotensyna. Tak, więc stosowanie telmisartanu w tych przypadkach nie jest zalecane.

#### Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej lub dwudzielnej, albo kardiomiopatią przerostową z zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

#### Pacjenci z cukrzycą przyjmujący insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe

U pacjentów z cukrzycą przyjmujących insulinę lub doustny lek przeciwcukrzycowy oraz telmisartan może wystąpić hipoglikemia. Dlatego u tych pacjentów należy monitorować stężenie glukozy; konieczna może być również modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

#### Hiperkaliemia

Stosowanie leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron może powodować hiperkaliemię.

U osób w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek, pacjentów z cukrzycą, pacjentów przyjmujących równocześnie inne leki, które mogą zwiększać stężenie potasu i (lub) u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami, hiperkaliemia może prowadzić do śmierci.

Przed podjęciem decyzji o jednoczesnym zastosowaniu leków, działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy ocenić stosunek korzyści i ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą:

- Cukrzyca, niewydolność nerek, wiek (>70 lat).
- Jednoczesne stosowanie jednego lub więcej leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron i (lub) suplementów potasu. Leki lub grupy terapeutyczne leków, które mogą wywołać hiperkaliemię to substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) i trimetoprym.
- Zaburzenia współistniejące, w szczególności odwodnienie, ciężka niewyrównana niewydolność serca, kwasica metaboliczna, pogorszenie czynności nerek, nagłe pogorszenie czynności nerek (np. w przebiegu chorób zakaźnych), rozpad komórek (np. w ostrym niedokrwieniu kończyn, rozpadzie mięśni poprzecznie prążkowanych, rozległym urazie).

Zaleca się szczegółowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.5).

#### Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera 299,7 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego leku.

## Laktoza

Produkt Tolura zawiera laktozę. Produkt Tolura nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

## Różnice etniczne

Z obserwacji wynika, że inhibitory konwertazy angiotensyny, telmisartan oraz inne leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II wykazują mniejszą skuteczność w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej w porównaniu do osób rasy innej niż czarna. Jest to prawdopodobnie związane z większą częstością występowania zmniejszonego stężenia reniny w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

## Inne

Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych, nadmierne obniżenie ciśnienia krwi u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną lub z chorobą wieńcową może powodować wystąpienie zawału serca lub udaru.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Digoksyna

Zaobserwowano wzrost mediany maksymalnego stężenia digoksyny w osoczu (49%) i stężenia minimalnego (20%), gdy podawano telmisartan jednocześnie z digoksyną. Podczas rozpoczynania, dostosowywania dawki i kończenia leczenia telmisartanem należy monitorować stężenie digoksyny w celu utrzymania w zakresie terapeutycznym.

Tak jak w przypadku innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, telmisartan może wywoływać hiperkaliemię (patrz punkt 4.4). Ryzyko hiperkaliemii może się zwiększać w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami, które również sprzyjają występowaniu hiperkaliemii (substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, w tym selektywne inhibitory COX-2), heparyna, leki immunosupresyjne (cyklosporyna lub takrolimus) oraz trimetoprym).

Wystąpienie hiperkaliemii jest uzależnione od obecności czynników ryzyka. Zagrożenie zwiększa się w przypadku skojarzonego leczenia wyżej wymienionymi lekami. Ryzyko jest szczególnie duże w przypadku skojarzonego leczenia z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas i substytutami soli zawierającymi potas, podczas gdy jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE lub lekami z grupy NLPZ jest mniej ryzykowne, jeśli zachowane są ściśle środki ostrożności.

### *Niezalecane jednoczesne stosowanie*

### Leki moczopędne oszczędzające potas lub suplementy potasu

Antagoniści receptora angiotensyny II, tacy jak telmisartan, osłabiają utratę potasu, wywołaną przez leki moczopędne. Diuretyki oszczędzające potas, np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą powodować znaczące zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Jeżeli ich równoczesne stosowanie jest wskazane ze względu na stwierdzoną hipokaliemię, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.

## Lit

Przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy i jego toksyczności było obserwowane w przypadku jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę oraz, rzadko, z antagonistami receptora angiotensyny II, w tym telmisartanem. Jeżeli jednoczesne zastosowanie jest konieczne, należy uważnie monitorować stężenie litu w surowicy.

*Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności*

#### Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Leki z grupy NLPZ (tj. kwas acetylosalicylowy w dawkach o działaniu przeciwzapalnym, inhibitory COX-2 i nioselektywne NLPZ) mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie antagonistów receptora angiotensyny II. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjenci odwodnieni lub osoby w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie antagonistów receptora angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może powodować dalsze zaburzenie czynności nerek, w tym ciężką niewydolność nerek, która jest zwykle stanem odwracalnym. Dlatego takie skojarzenie leków powinno być stosowane z dużą ostrożnością, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni, należy również rozważyć konieczność monitorowania czynności nerek po rozpoczęciu terapii towarzyszącej, a później okresowo.

W jednym badaniu skojarzone podawanie telmisartanu i ramiprylu prowadziło do 2,5-krotnego zwiększenia wartości  $AUC_{0-24}$  i  $C_{max}$  ramiprylu i ramipirylatu. Znaczenie kliniczne tych zmian nie zostało ustalone.

#### Leki moczopędne (tiazydowe lub diuretyki pętlowe)

Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych, takich jak furosemid (diuretyk pętlowy) i hydrochlorotiazyd (diuretyk tiazydowy) może wywołać zmniejszenie objętości krwi i powodować ryzyko wystąpienia niedociśnienia w momencie rozpoczęcia terapii telmisartanem.

*Jednoczesne stosowanie, które może być rozważone*

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze telmisartanu może nasilić się przez jednoczesne stosowanie innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Można oczekiwać, że ze względu na farmakologiczne właściwości, następujące leki mogą nasilać działanie hipotensyjne leków przeciwnadciśnieniowych, w tym telmisartanu: baklofen, amifostyna. Ponadto, niedociśnienie ortostatyczne może być nasilone przez alkohol, barbiturany, opioidowe leki przeciwbólowe i leki przeciwdepresyjne.

#### Kortykosteroidy (podawane ogólnie)

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania antagonistów receptora angiotensyny II w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie antagonistów receptora angiotensyny II jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu Tolura u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na proces rozmnażania się (patrz punkt 5.3).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Mimo, że nie ma danych z kontrolowanych badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka związanego z antagonistami receptora angiotensyny II, z tą grupą leków mogą wiązać się podobne zagrożenia. O ile kontynuacja leczenia za pomocą antagonisty receptora angiotensyny II nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie antagonistami receptora angiotensyny II należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć stosowanie alternatywnej metody leczenia.

Narażenie na działanie antagonistów receptora angiotensyny II w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie antagonistów receptora angiotensyny II doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego czaszki i czynności nerek płodu.

Dzieci, których matki przyjmowały antagonistów receptora angiotensyny II podczas ciąży, powinny być poddane dokładnej obserwacji za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Karmienie piersią

Ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu Tolura podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego stosowania w tym okresie. Korzystna będzie zmiana leczenia na alternatywne o lepiej ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas karmienia piersią, szczególnie podczas karmienia noworodków lub wcześniaków.

#### Płodność

W badaniach przedklinicznych nie obserwowano wpływu produktu Tolura na płodność u mężczyzn i kobiet.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy wziąć pod uwagę, że w przypadku terapii przeciwnadciśnieniowej z użyciem produktów leczniczych takich jak Tolura mogą czasami wystąpić zawroty głowy i senność.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane produktu leczniczego obejmują rzadkie reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ) oraz ostrą niewydolność nerek.

W badaniach kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania działań niepożądanych po telmisartanie była podobna jak po placebo (41,4% v. 43,9%) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego. Częstość występowania działań niepożądanych nie miała związku z dawką, nie wykazała korelacji z płcią, wiekiem czy rasą chorego. Profil bezpieczeństwa telmisartanu u

pacjentów leczonych w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych był zgodny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Wymienione poniżej działania niepożądane zebrano z kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz zgłaszano w raportach po wprowadzeniu leku do obrotu. Lista obejmuje również ciężkie działania niepożądane i działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku zgłoszone w trzech długoterminowych badaniach klinicznych z udziałem 21 642 pacjentów leczonych telmisartanem w celu zmniejszenia częstości zachorowań z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 6 lat.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej klasyfikacji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Zakażenia dróg moczowych, w tym zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych, w tym zapalenie gardła i zapalenie zatok

Rzadko: Posocznica, w tym zakończona zgonem<sup>1</sup>

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: Niedokrwistość

Rzadko: Eozynofilia, małopłytkowość

##### Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość

##### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Hiperkalemia

Rzadko: Hipoglikemia (u pacjentów z cukrzycą)

##### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenność, depresja

Rzadko: Niepokój

##### Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: Omdlenie

Rzadko: Senność

##### Zaburzenia oka

Rzadko: Zaburzenia widzenia

##### Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

##### Zaburzenia serca

Niezbyt często: Bradykardia

Rzadko: Tachykardia

##### Zaburzenia naczyń

Niezbyt często: Niedociśnienie<sup>2</sup>, niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: Duszność, kaszel  
Bardzo rzadko: Śródmiąższowa choroba płuc<sup>4</sup>

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, wymioty  
Rzadko: Suchość błony śluzowej jamy ustnej, nieżyt żołądka, zaburzenia smaku

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby<sup>3</sup>

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Świąd, nadmierne pocenie się, wysypka  
Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy (również zakończony zgonem), wyprysk, rumień, pokrzywka, wysypka polekowa, toksyczne uszkodzenie skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Ból pleców (np. rwa kulszowa), kurcze mięśni, ból mięśni  
Rzadko: Bóle stawów, ból kończyn, ból ścięgien (objawy imitujące zapalenie ścięgien)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Zaburzenia czynności nerek, w tym ciężka niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, astenia (osłabienie)  
Rzadko: Objawy grypopodobne

Badania diagnostyczne

Niezbyt często: Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi  
Rzadko: Zmniejszone stężenie hemoglobiny, zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy kreatynowej we krwi

1,2,3,4: szczegółowy opis, patrz podpunkt 4 „*Opis wybranych działań niepożądanych*”

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Posocznica

W badaniu PRoFESS, u pacjentów przyjmujących telmisartan zaobserwowano większą częstość występowania posocznicy w porównaniu do grupy placebo. Zjawisko to może być przypadkowe lub związane z mechanizmem, który nie został jeszcze poznany (patrz również punkt 5.1).

##### Niedociśnienie

Hipotonia była częstym działaniem niepożądanym u pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym, którym poza standardowymi lekami podawano telmisartan w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

##### Nieprawidłowa czynność wątroby/zaburzenia czynności wątroby

Większość przypadków nieprawidłowej czynności wątroby/zaburzeń czynności wątroby zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu wystąpiła u pacjentów z Japonii. U Japończyków istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.

##### Śródmiąższowa choroba płuc

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące przedawkowania u ludzi są ograniczone.

#### Objawy

Najważniejsze objawy przedawkowania telmisartanu to niedociśnienie tętnicze i tachykardia; opisywano również bradykardię, zawroty głowy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciężką niewydolność nerek.

#### Leczenie

Telmisartan nie jest usuwany przez hemodializę. Pacjenta należy dokładnie obserwować i zastosować leczenie objawowe oraz podtrzymujące. Postępowanie zależy od czasu, jaki upłynął od przyjęcia, oraz od nasilenia objawów. Zaleca się sprowokowanie wymiotów i (lub) płukanie żołądka. W leczeniu przedawkowania pomocne może być zastosowanie węgla aktywnego. Należy często kontrolować stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach, szybko uzupełniając sole i płyny oraz objętość wewnątrznaczyniową.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści angiotensyny, produkty jednoskładnikowe; II; kod ATC: C09CA07.

#### Mechanizm działania

Telmisartan jest czynnym, po zastosowaniu doustnym, wybiórczym antagonistą receptora (typ AT<sub>1</sub>) angiotensyny II. Dzięki wysokiemu powinowactwu telmisartan wypiera angiotensynę II z miejsc wiązania z podtypem receptora AT<sub>1</sub>, który jest odpowiedzialny za poznany mechanizm działania angiotensyny II. Telmisartan nie wykazuje nawet częściowego działania agonistycznego w stosunku do receptora AT<sub>1</sub>. Telmisartan selektywnie łączy się z receptorem AT<sub>1</sub>. To połączenie jest długotrwałe. Telmisartan nie wykazuje powinowactwa do innych receptorów, w tym do receptora AT<sub>2</sub> oraz innych, mniej poznanych podtypów receptora AT. Funkcja tych receptorów nie jest znana; nieznane są też skutki ich nadmiernego pobudzenia przez angiotensynę II, której stężenie zwiększa się pod wpływem telmisartanu. Telmisartan zmniejsza stężenie aldosteronu. Telmisartan nie hamuje aktywności reninowej osocza oraz nie blokuje kanałów jonowych. Telmisartan nie hamuje aktywności konwertazy angiotensyny (kininazy II), enzymu odpowiedzialnego także za rozkład bradykininy. Tak więc, nie należy się spodziewać nasilenia działań niepożądanych związanych z działaniem bradykininy.

U ludzi, dawka 80 mg telmisartanu prawie całkowicie hamuje zwiększenie ciśnienia tętniczego wywołane przez angiotensynę II. To hamujące działanie utrzymuje się przez 24 godz. i można je stwierdzić w dalszym ciągu po 48 godz.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

#### Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego

Po podaniu pierwszej dawki telmisartanu działanie hipotensyjne występuje stopniowo w ciągu 3 godz. Maksymalne obniżenie ciśnienia krwi jest osiągane zwykle po upływie 4 do 8 tygodni od rozpoczęcia leczenia i utrzymuje się przez cały okres leczenia.

Ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego wykazały, że działanie hipotensyjne utrzymuje się na stałym poziomie w okresie 24 godz. od przyjęcia, obejmując również okres ostatnich 4 godz. przed następną dawką. Potwierdzają to wyniki badań kontrolowanych placebo, w których stosunek wartości minimalnego do maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego w ciągu doby (ang. *through to peak ratio*), stale wynosił powyżej 80%, zarówno po podaniu dawki 40 mg, jak i 80 mg. W przypadku ciśnienia skurczowego istnieje wyraźna zależność czasu powrotu do wartości prawidłowych od dawki leku. W przypadku ciśnienia rozkurczowego dane są sprzeczne.

Telmisartan podany chorym z nadciśnieniem tętniczym obniża ciśnienie rozkurczowe i skurczowe krwi, nie wpływając na częstość akcji serca. Udział działania moczopędnego i zwiększającego wydalanie sodu z moczem w działaniu hipotensyjnym nie został dotychczas określony. Skuteczność działania hipotensyjnego telmisartanu jest porównywalna z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi (co wykazano w badaniach klinicznych, w których porównywano telmisartan z amlodypiną, atenololem, enalaprylem, hydrochlorotiazylem i lizynoprylem).

W przypadku nagłego przerwania leczenia telmisartanem, ciśnienie tętnicze powraca stopniowo, w ciągu kilku dni, do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia, bez zjawiska odbicia.

W badaniach klinicznych bezpośrednio porównujących dwie metody leczenia przeciwnadciśnieniowego, częstość występowania suchego kaszlu u pacjentów leczonych telmisartanem była znacząco mniejsza niż u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny.

#### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

W badaniu **ONTARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) porównano wpływ telmisartanu, ramiprylu i leczenia skojarzonego telmisartanem z ramiprylem na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u 25 620 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z chorobą niedokrwienną serca, udarem mózgu, przemijającym napadem niedokrwiennym, chorobą tętnic obwodowych lub cukrzycą typu 2 z powikłaniami narządowymi (np. z retinopatią, przerostem lewej komory mięśnia sercowego, makro- lub mikroalbuminurią) w wywiadzie. Jest to grupa pacjentów z ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z następujących trzech badanych grup: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipryl 10 mg (n=8576), terapia skojarzona w postaci telmisartanu 80 mg z ramiprylem 10 mg (n=8502), a następnie byli obserwowani przez średni okres 4,5 roku.

Telmisartan wykazał podobną skuteczność do ramiprylu w zmniejszaniu częstości występowania pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego, na który składał się: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca. Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego była porównywalna w grupie telmisartanu (16,7%), ramiprylu (16,5%). Współczynnik ryzyka dla telmisartanu względem ramiprylu wyniósł 1,01 (97,5% CI 0,93 – 1,10, p (nie gorszy niż) = 0,0019 z marginesem 1,13). Wskaźnik śmiertelności z przyczyn ogólnych wyniósł 11,6% i 11,8%, odpowiednio w grupie pacjentów otrzymujących telmisartan i ramipryl.

Telmisartan okazał się również podobnie skuteczny jak ramipryl pod względem zapobiegania wcześniej ustalonemu drugorzędowemu punktowi końcowemu, składającemu się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,99 (97,5% CI 0,90 – 1,08), p (nie gorszy niż) = 0,0004], będącego pierwszorzędowym punktem końcowym referencyjnego badania HOPE (**T**he **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), w którym porównywano działanie ramiprylu z placebo.

W badaniu TRANSCEND pacjenci nietolerujący inhibitorów ACE zostali przydzieleni losowo według

tych samych kryteriów włączenia do grupy stosującej telmisartan 80 mg (n=2954) lub placebo (n=2972), oba dodane do standardowej terapii. Średni okres obserwacji wynosił 4 lata i 8 miesięcy. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca) [15,7% w grupie telmisartanu i 17,0% w grupie placebo ze współczynnikiem ryzyka 0,92 (95% CI 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Wykazano korzyści ze stosowania telmisartanu w porównaniu z placebo pod względem wcześniej ustalonego drugorzędowego złożonego punktu końcowego, składającego się ze: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem, udaru mózgu niezakończonego zgonem [0,87 (95% CI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Wykazano brak korzystnego wpływu terapii telmisartanem na częstość występowania śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (współczynnik ryzyka 1,03, 95% CI 0,85 – 1,24).

Kaszel i obrzęk naczynioruchowy występowały rzadziej u pacjentów leczonych telmisartanem niż u pacjentów leczonych ramiprylem, podczas gdy niedociśnienie tętnicze zgłaszane było częściej u osób otrzymujących telmisartan.

Stosowanie telmisartanu w skojarzeniu z ramiprylem nie powoduje uzyskania dodatkowych korzyści w porównaniu do stosowania ramiprylu lub telmisartanu w monoterapii. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i śmiertelność ogólna były znacząco wyższe w przypadku stosowania leczenia skojarzonego. Ponadto w grupie otrzymującej leczenie skojarzone zaobserwowano znacząco częstsze występowanie hiperkaliemii, niewydolności nerek, niedociśnienia tętniczego i omdleń. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania telmisartanu i ramiprylu w takiej grupie pacjentów.

W badaniu PRoFESS (Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes) z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, którzy ostatnio przebyli udar, odnotowano zwiększoną częstość występowania posocznicy w odniesieniu do telmisartanu w porównaniu z placebo, 0,70% vs. 0,49% [zmniejszenie ryzyka 1,43 (95% przedział ufności 1,00-2,06)]; częstość występowania posocznicy zakończonej zgonem była zwiększona u pacjentów przyjmujących telmisartan (0,33%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo (0,16%) [zmniejszenie ryzyka 2,07 (95% przedział ufności 1,14-3,76)]. Zaobserwowane zwiększenie częstości występowania posocznicy związane ze stosowaniem telmisartanu może być albo przypadkowe, albo spowodowane aktualnie nieznanym mechanizmem.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych. Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze

występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

#### Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania telmisartanu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Działanie obniżające ciśnienie tętnicze dwóch dawek telmisartanu oceniano u 76 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i znaczną nadwagą, w wieku 6 do <18 lat (masa ciała  $\geq 20$  kg i  $\leq 120$  kg, średnia masa ciała 74,6 kg), po podaniu telmisartanu 1 mg/kg (n=29 leczonych) lub 2 mg/kg (n=31 leczonych) przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Do momentu włączenia nie diagnozowano obecności wtórnego nadciśnienia tętniczego. W przypadku niektórych badanych pacjentów zastosowano dawki większe niż dawki zalecane w leczeniu nadciśnienia tętniczego u osób dorosłych, osiągając dawkę dobową porównywalną do dawki 160 mg, którą testowano u osób dorosłych. Po skorygowaniu o grupę wiekową średnia zmiana skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym (pierwszorzędowy punkt końcowy) wynosiła -14,5 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan w dawce 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg w grupie przyjmującej telmisartan 1 mg/kg oraz -6,0 (2,4) mmHg w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana zmiana rozkurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu ze stanem wyjściowym wynosiła odpowiednio -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg oraz -3,5 (2,1) mmHg. Zmiana zależała od dawki. Uzyskane w tym badaniu dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w wieku od 6 do <18 lat wydają się być zasadniczo podobne do danych dotyczących osób dorosłych. Nie oceniono długotrwałej terapii telmisartanem u dzieci i młodzieży.

Obserwowanego w tej populacji zwiększenia liczby eozynofili nie stwierdzano w populacji dorosłych. Jego istotność i znaczenie kliniczne nie są znane.

Uzyskane dane kliniczne nie pozwalają określić bezpieczeństwa i skuteczności telmisartanu w populacji dzieci i młodzieży.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Telmisartan jest szybko, lecz w różnym stopniu wchłaniany z przewodu pokarmowego. Średnia wartość biodostępności bezwzględnej wynosi około 50%. Jeżeli telmisartan jest przyjmowany z pokarmem to zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu ( $AUC_{0-\infty}$ ) wynosi w przybliżeniu od 6% (dla dawki 40 mg) do 19% (dla dawki 160 mg). Przez pierwsze 3 godz. od przyjęcia produktu stężenie w osoczu jest podobne, niezależnie od tego czy produkt był przyjęty na czczo, czy z pokarmem.

#### Liniowość lub nieliniowość

Niewielkie zmniejszenie wartości AUC nie powinno powodować zmniejszenia skuteczności terapeutycznej. Brak jest liniowej zależności między dawkami a stężeniem w osoczu krwi.  $C_{max}$  i w mniejszym stopniu AUC zwiększają się nieproporcjonalnie po dawkach większych niż 40 mg.

#### Dystrybucja

Telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99,5%), szczególnie z albuminami i kwaśną alfa-1-glikoproteiną. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarym ( $V_{dss}$ ) wynosi około 500 l.

#### Metabolizm

Telmisartan jest metabolizowany w procesie sprzęgania do pochodnych glukuronidowych związków macierzystych, nie posiadających aktywności farmakologicznej.

#### Eliminacja

Farmakokinetykę eliminacji telmisartanu opisuje krzywa wykładnicza, z okresem półtrwania w fazie eliminacji >20 godz. Maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) oraz w mniejszym stopniu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się nieproporcjonalnie do dawki. Nie wykazano by telmisartan stosowany w zalecanych dawkach ulegał

kumulacji mającej znaczenie kliniczne. Stężenia w osoczu były większe u kobiet niż u mężczyzn, zjawisko to nie miało istotnego wpływu na skuteczność.

Po podaniu doustnym (i dożylnym) telmisartan jest prawie całkowicie wydalany w postaci niezmienionej z kałem. Całkowite wydalanie z moczem wynosi <1% podanej dawki. Całkowity klirens osoczowy ( $Cl_{tot}$ ) jest duży (około 1000 ml/min) w porównaniu z przepływem wątrobowym krwi (około 1500 ml/min).

#### *Specjalne grupy pacjentów*

##### Dzieci i młodzież

Farmakokinetykę dwóch dawek telmisartanu, która stanowiła drugi cel badania, oceniono u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym ( $n = 57$ ) w wieku od 6 do <18 lat po przyjmowaniu telmisartanu 1 mg/kg lub 2 mg/kg przez trwający cztery tygodnie okres leczenia. Ocena farmakokinetyki obejmowała ustalenie stanu stacjonarnego telmisartanu u dzieci i młodzieży oraz zbadanie różnic związanych z wiekiem. Chociaż badanie było zbyt małe, by umożliwić pełną ocenę farmakokinetyki u dzieci w wieku poniżej 12 lat, wyniki są zasadniczo zgodne z wynikami dotyczącymi dorosłych i potwierdzają nieliniowość telmisartanu, zwłaszcza w przypadku wartości  $C_{max}$ .

##### Płeć

Obserwowano różnice w stężeniu leku w osoczu, przy czym u kobiet stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) były, odpowiednio, około 3- i 2-krotnie większe niż u mężczyzn.

##### Osoby w podeszłym wieku

Farmakokinetyka telmisartanu nie różni się u osób w podeszłym wieku powyżej i poniżej 65 lat.

##### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej oraz z ciężką niewydolnością nerek obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia w osoczu. Natomiast u chorych z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie obserwowano zmniejszone stężenia w osoczu. U pacjentów z niewydolnością nerek telmisartan w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza i nie może być usunięty poprzez hemodializę. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie zmienia się u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek.

##### Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wykazały zwiększenie biodostępności bezwzględnej prawie do 100%. Okres półtrwania w fazie eliminacji nie ulega zmianie u pacjentów z niewydolnością wątroby.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach przedklinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, ekspozycja odpowiadająca dawkom terapeutycznym powodowała zmniejszenie parametrów czerwonych (erytrocytów, hemoglobiny, hematokrytu) i zmiany w hemodynamicznej czynności nerek (zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny we krwi), jak również zwiększenie stężenia potasu w surowicy u zwierząt z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U psów stwierdzono poszerzenie z zanikiem kanalików nerkowych. U szczurów i psów stwierdzono również uszkodzenie błony śluzowej żołądka (nadżerki, owrzodzenia, zmiany zapalne). Tym wynikającym z działania farmakologicznego działaniem niepożądanym, znanym z przedklinicznych badań zarówno inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i antagonistów receptora angiotensyny II, zapobiegano przez doustne uzupełnienie soli.

U obu gatunków zwierząt obserwowano zwiększenie aktywności reninowej osocza i przerost/rozrost

aparatu przykłębuszkowego nerek. Nie wydaje się, aby powyższe zmiany, typowe dla inhibitorów konwertazy angiotensyny i innych antagonistów receptora angiotensyny II, miały znaczenie kliniczne.

Nie zaobserwowano jednoznacznych dowodów na teratogenne działanie produktu, jednak po zastosowaniu toksycznych dawek telmisartanu obserwowano wpływ na rozwój noworodka, np. mniejsza masa ciała lub opóźniony czas otwarcia oczu.

W badaniach *in vitro* nie stwierdzono działania mutagennego oraz znaczącego efektu klastogennego. W badaniach na myszach i szczurach nie stwierdzono działania rakotwórczego.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Powidon (K30)  
Meglumina  
Sodu wodorotlenek  
Laktoza jednowodna  
Sorbitol (E 420)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistery z folii OPA/Al/PVC, Al. Jeden blister zawiera 7 lub 10 tabletek.

Opakowania: 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 lub 100 tabletek, w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 czerwca 2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 marca 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBORTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolura 40 mg tabletki

telmisartan

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 40 mg telmisartanu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

14 tabletek

28 tabletek

30 tabletek

56 tabletek

84 tabletki

90 tabletek

98 tabletek

100 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tolura 40 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER (folia OPA/Al/PVC, Al)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolura 40 mg tabletki

telmisartan

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Tylko na blistrach zawierających po 7 tabletek

pn.

wt.

śr.

czw.

pt.

sob.

ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolura 80 mg tabletki

telmisartan

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki zawiera 80 mg telmisartanu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę jednowodną i sorbitol (E 420).

W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

tabletki

14 tabletek  
28 tabletek  
30 tabletek  
56 tabletek  
84 tabletki  
90 tabletek  
98 tabletek  
100 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Tolura 80 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER (folia OPA/Al/PVC, Al)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Tolura 80 mg tabletki

telmisartan

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

KRKA

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Tylko na blistrach zawierających po 7 tabletek

pn.

wt.

śr.

czw.

pt.

sob.

ndz.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Tolura 40 mg tabletki

telmisartan

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tolura i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tolura
3. Jak stosować lek Tolura
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tolura
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tolura i w jakim celu się go stosuje

Lek Tolura należy do grupy leków, określanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Lek Tolura hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne rozkurczają się, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.

**Lek Tolura jest stosowany** w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego (wysokiego ciśnienia tętniczego krwi) u osób dorosłych. Określenie „samoistne” oznacza, że wysokie ciśnienie tętnicze nie jest spowodowane przez inną chorobę.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co czasami może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

**Lek Tolura jest również stosowany** w celu zmniejszenia częstości występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca lub udar mózgu) u osób dorosłych z grup ryzyka, czyli takich, u których stwierdzono zmniejszony dopływ krwi do serca lub nóg, którzy przebyli udar mózgu lub u których stwierdzono cukrzycę.

Lekarz poinformuje pacjenta, czy należy do grupy ryzyka wystąpienia powyższych zaburzeń.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tolura

##### Kiedy nie stosować leku Tolura

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- po trzecim miesiącu ciąży (należy również unikać stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);

- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (trudności z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego), lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed zażyciem leku Tolura.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- choroba nerek lub przeszczep nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- choroba wątroby;
- zaburzenia dotyczące serca;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub występuje u niego niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (diuretyków), diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- zwiększone stężenie potasu we krwi;
- cukrzyca.

Przed przyjęciem leku Tolura należy poinformować lekarza:

- o przyjmowaniu digoksyny,
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą,
  - aliskiren.

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego lub znieczulenia, należy powiadomić lekarza o przyjmowaniu leku Tolura.

Tolura może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje w punkcie „Kiedy nie stosować leku Tolura”.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Tolura u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Tolura a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W

niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Tolura poniżej wymienionych leków:

- preparatów litu, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leków, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takich jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas (niektóre diuretyki), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyków o nazwie trimetoprym;
- leków moczopędnych (diuretyków), zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach razem z lekiem Tolura, ponieważ mogą prowadzić do znacznej utraty wody z organizmu i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (niedociśnienia);
- jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje w punkcie „Kiedy nie stosować leku Tolura” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyny.

Działanie leku Tolura może być zmniejszone, gdy jest on przyjmowany z lekami z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen) lub kortykosteroidami.

Lek Tolura może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby dostosowania dawki innego leku przyjmowanego przez pacjenta podczas przyjmowania leku Tolura, należy poradzić się lekarza.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Ciąża

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Tolura przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i przepisze inny lek zamiast leku Tolura. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

#### Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Lek Tolura nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inny lek, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek Tolura mogą odczuwać zawroty głowy lub zmęczenie. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Tolura zawiera laktozę i sorbitol (E 420)**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera 149,8 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować lek Tolura**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić

się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Tolura to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze. Lek Tolura można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć popijając wodą lub innym płynem nie zawierającym alkoholu. Ważne jest, aby lek Tolura przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Tolura jest zbyt mocne lub zbyt słabe należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi, dla większości pacjentów, jedną tabletkę o mocy 40 mg raz na dobę, co zapewnia utrzymanie właściwego ciśnienia tętniczego przez 24 godziny. Jednakże lekarz czasami może zalecić stosowanie mniejszej dawki, wynoszącej 20 mg lub większej dawki wynoszącej 80 mg. Tabletek Tolura nie można dzielić, dlatego nie są one odpowiednie dla pacjentów, którzy wymagają dawki 20 mg telmisartanu. Dla tych pacjentów dostępny jest równoważny produkt z tą samą substancją czynną. Lek Tolura może być także podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym (diuretykiem), takim jak hydrochlorotiazyd, który nasila działanie przeciwnadciśnieniowe leku Tolura.

W celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi jedną tabletkę o mocy 80 mg raz na dobę. Na początku leczenia należy często kontrolować ciśnienie krwi.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż 40 mg raz na dobę.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tolura**

Jeśli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

#### **Pominięcie zastosowania leku Tolura**

W przypadku pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następnie kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta w ciągu całego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:**

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem.

#### **Możliwe działania niepożądane leku Tolura:**

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie) u osób leczonych w celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu w osoczu, trudności z zasypianiem, obniżenie nastroju (depresja), omdlenie, uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia obwodowego), wolna czynność serca (bradykardia), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), duszność, kaszel, ból brzucha, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, wymioty, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka polekowa, ból pleców, kurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej, uczucie osłabienia i zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, które może prowadzić do zgonu), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna), reakcje alergiczne (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenie cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), uczucie niepokoju, zaburzenia widzenia, szybka czynność serca (tachykardia), suchość błony śluzowej jamy ustnej, niżyty żołądka, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia czynności wątroby (występują częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), gwałtowny obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), wypryski (choroba skóry), zaczerwienienie skóry, pokrzywka, ciężka wysypka polekowa, ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien, objawy grypopodobne, zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka we krwi), zwiększone stężenie kwasu moczowego, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowa choroba płuc)\*\*

\* Zdarzenie może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem.

\*\* Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tolura**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić

środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Tolura

- Substancją czynną leku jest telmisartan. Każda tabletką zawiera 40 mg telmisartanu.
- Pozostałe składniki to: powidon (K30), meglumina, sodu wodorotlenek, laktoza jednowodna, sorbitol (E 420), magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek Tolura zawiera laktozę i sorbitol (E 420)”.

### Jak wygląda lek Tolura i co zawiera opakowanie

Lek Tolura 40 mg to białe do prawie białych, obustronnie wypukłe, owalne tabletki.

Lek Tolura dostępny jest w opakowaniach zawierających po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 lub 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

#### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Tolura 80 mg tabletki

telmisartan

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Tolura i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tolura
3. Jak stosować lek Tolura
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Tolura
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Tolura i w jakim celu się go stosuje

Lek Tolura należy do grupy leków, określanych jako antagoniści receptora angiotensyny II. Angiotensyna II jest substancją wytwarzaną przez organizm, która powoduje zwężenie naczyń, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Lek Tolura hamuje działanie angiotensyny II, dzięki czemu naczynia krwionośne rozkurczają się, a ciśnienie tętnicze krwi ulega obniżeniu.

**Lek Tolura jest stosowany** w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego (wysokiego ciśnienia tętniczego krwi) u osób dorosłych. Określenie „samoistne” oznacza, że wysokie ciśnienie tętnicze nie jest spowodowane przez inną chorobę.

Nieleczone wysokie ciśnienie tętnicze krwi może powodować uszkodzenie naczyń krwionośnych w różnych narządach, co czasami może prowadzić do zawału serca, niewydolności serca lub nerek, udaru lub utraty wzroku. Najczęściej przed pojawieniem się powyższych powikłań nie obserwuje się żadnych objawów wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Z tego względu ważne jest, aby regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze krwi, żeby sprawdzić, czy mieści się ono w zakresie wartości prawidłowych.

**Lek Tolura jest również stosowany** w celu zmniejszenia częstości występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych (takich jak zawał serca lub udar mózgu) u osób dorosłych z grup ryzyka, czyli takich, u których stwierdzono zmniejszony dopływ krwi do serca lub nóg, którzy przebyli udar mózgu lub u których stwierdzono cukrzycę.

Lekarz poinformuje pacjenta, czy należy do grupy ryzyka wystąpienia powyższych zaburzeń.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Tolura

##### Kiedy nie stosować leku Tolura

- jeśli pacjent ma uczulenie na telmisartan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- po trzecim miesiącu ciąży (należy również unikać stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży - patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”);

- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak zastój żółci lub zwężenie drogi jej odpływu (trudności z odpływem żółci z wątroby i pęcherzyka żółciowego) lub jakakolwiek inna ciężka choroba wątroby;
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem obniżającym ciśnienie krwi zawierającym aliskiren.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę przed zażyciem leku Tolura.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały którekolwiek z poniższych stanów lub chorób:

- choroba nerek lub przeszczep nerki;
- zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń krwionośnych zaopatrujących jedną lub obydwie nerki);
- choroba wątroby;
- zaburzenia dotyczące serca;
- zwiększone stężenie aldosteronu (zatrzymanie wody i soli w organizmie, któremu towarzyszą zaburzenia równowagi różnych składników mineralnych we krwi);
- niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie), którego prawdopodobieństwo jest większe, jeśli pacjent jest odwodniony (nadmierna utrata wody z organizmu) lub występuje u niego niedobór soli z powodu stosowania leków moczopędnych (diuretyków), diety z ograniczeniem soli, biegunki lub wymiotów;
- zwiększone stężenie potasu we krwi;
- cukrzyca.

Przed przyjęciem leku Tolura należy poinformować lekarza:

- o przyjmowaniu digoksyny,
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
  - inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEI) (na przykład enalapryl, lizynopryl, ramipryl), w szczególności jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek związane z cukrzycą.
  - aliskiren.

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu lub planowaniu ciąży. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży oraz nie wolno go przyjmować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią”).

W przypadku planowanego zabiegu operacyjnego lub znieczulenia, należy powiadomić lekarza o przyjmowaniu leku Tolura.

Tolura może mniej skutecznie obniżać ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej.

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje w punkcie „Kiedy nie stosować leku Tolura”.

### **Dzieci i młodzież**

Nie zaleca się stosowania leku Tolura u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Tolura a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków lub o podjęciu innych środków ostrożności. W

niektórych przypadkach konieczne może być odstawienie któregoś z leków. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego przyjmowania razem z lekiem Tolura poniżej wymienionych leków:

- preparatów litu, stosowanych w leczeniu niektórych rodzajów depresji;
- leków, które mogą zwiększać stężenie potasu we krwi, takich jak substytuty soli zawierające potas, leki moczopędne oszczędzające potas (niektóre diuretyki), inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen), heparyna, leki immunosupresyjne (np. cyklosporyna lub takrolimus) oraz antybiotyków o nazwie trimetoprym;
- leków moczopędnych (diuretyków), zwłaszcza przyjmowanych w dużych dawkach razem z lekiem Tolura, ponieważ mogą prowadzić do znacznej utraty wody z organizmu i obniżenia ciśnienia tętniczego krwi (niedociśnienia);
- jeśli pacjent przyjmuje inhibitor ACE lub aliskiren (patrz także informacje w punkcie „Kiedy nie stosować leku Tolura” oraz „Ostrzeżenia i środki ostrożności”);
- digoksyny.

Działanie leku Tolura może być zmniejszone, gdy jest on przyjmowany z lekami z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne, np. kwas acetylosalicylowy lub ibuprofen) lub kortykosteroidami.

Lek Tolura może nasilać działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub leków, które mogą wywołać zmniejszenie ciśnienia krwi (np. baklofen, amifostyna). Ponadto niskie ciśnienie krwi mogą dodatkowo zmniejszyć: alkohol, barbiturany, narkotyki lub leki przeciwdepresyjne. Objawem są zawroty głowy przy wstawaniu. W razie potrzeby dostosowania dawki innego leku przyjmowanego przez pacjenta podczas przyjmowania leku Tolura, należy poradzić się lekarza.

### **Ciąża i karmienie piersią**

#### Ciąża

Należy poinformować lekarza o ciąży, podejrzeniu (lub planowaniu) ciąży. Zazwyczaj lekarz zaleci przerwanie stosowania leku Tolura przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i przepisze inny lek zamiast leku Tolura. Nie zaleca się stosowania leku Tolura we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.

#### Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią. Lek Tolura nie jest zalecany podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inny lek, jeśli pacjentka zamierza karmić piersią, szczególnie w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Niektórzy pacjenci przyjmujący lek Tolura mogą odczuwać zawroty głowy lub zmęczenie. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Tolura zawiera laktozę i sorbitol (E 420)**

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek zawiera 299,7 mg sorbitolu w każdej tabletkie.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

## **3. Jak stosować lek Tolura**

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić

się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Tolura to jedna tabletkę na dobę. Należy starać się przyjmować tabletkę codziennie o tej samej porze. Lek Tolura można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków. Tabletki należy połknąć popijając wodą lub innym płynem, nie zawierającym alkoholu. Ważne jest, aby lek Tolura przyjmować codziennie, dopóki lekarz nie zaleci inaczej.

W przypadku wrażenia, że działanie leku Tolura jest zbyt mocne lub zbyt słabe należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

W leczeniu nadciśnienia tętniczego zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi, dla większości pacjentów, jedną tabletkę o mocy 40 mg raz na dobę, co zapewnia utrzymanie właściwego ciśnienia tętniczego przez 24 godziny. Jednakże lekarz czasami może zalecić stosowanie mniejszej dawki, wynoszącej 20 mg lub większej dawki wynoszącej 80 mg. Tabletek Tolura nie można dzielić, dlatego nie są one odpowiednie dla pacjentów, którzy wymagają dawki 20 mg telmisartanu. Dla tych pacjentów dostępny jest równoważny produkt z tą samą substancją czynną. Lek Tolura może być także podawany w skojarzeniu z lekiem moczopędnym (diuretykiem), takim jak hydrochlorotiazyd, który nasila działanie przeciwnadciśnieniowe leku Tolura.

W celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zazwyczaj stosowana dawka leku Tolura wynosi jedną tabletkę o mocy 80 mg raz na dobę. Na początku leczenia należy często kontrolować ciśnienie krwi.

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, zazwyczaj stosowana dawka nie może być większa niż 40 mg raz na dobę.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Tolura**

Jeśli przez pomyłkę zostanie przyjęta zbyt duża liczba tabletek, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą albo z najbliższym szpitalnym oddziałem doraźnej pomocy medycznej.

#### **Pominięcie zastosowania leku Tolura**

W przypadku pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następnie kontynuować przyjmowanie leku zgodnie z ustalonym schematem. Jeżeli tabletkę nie zostanie przyjęta w ciągu całego dnia, należy przyjąć zwykle stosowaną dawkę następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie i wymagają natychmiastowej pomocy medycznej:**

W przypadku wystąpienia któregoś z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu), nagły obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy).

Powyższe działania niepożądane występują rzadko (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów), ale są niezwykle ciężkie, w takim przypadku należy przerwać przyjmowanie leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jeśli powyższe objawy nie są leczone, mogą zakończyć się zgonem.

#### **Możliwe działania niepożądane leku Tolura:**

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 pacjentów):

Niskie ciśnienie tętnicze krwi (niedociśnienie) u osób leczonych w celu zmniejszenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 100 pacjentów):

Zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych (np. ból gardła, zapalenie zatok, przeziębienie), zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość), duże stężenie potasu w osoczu, trudności z zasypianiem, obniżenie nastroju (depresja), omdlenie, uczucie wirowania (zawroty głowy pochodzenia obwodowego), wolna czynność serca (bradykardia), niskie ciśnienie tętnicze (niedociśnienie) u pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, zawroty głowy podczas wstawania (niedociśnienie ortostatyczne), duszność, kaszel, ból brzucha, biegunka, dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcia, wymioty, świąd, nadmierne pocenie się, wysypka polekowa, ból pleców, kurcze mięśni, ból mięśni, zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, ból w klatce piersiowej, uczucie osłabienia i zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 1000 pacjentów):

Posocznica\* (często nazywana zatruciem krwi, będąca ciężkim zakażeniem, z reakcją zapalną całego organizmu, które może prowadzić do zgonu), zwiększenie liczby niektórych krwinek białych (eozynofilia), mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna), reakcje alergiczne (np. wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, obrzęk twarzy lub niskie ciśnienie tętnicze), małe stężenie cukru we krwi (u pacjentów z cukrzycą), uczucie niepokoju, zaburzenia widzenia, szybka czynność serca (tachykardia), suchość błony śluzowej jamy ustnej, niżyty żołądka, zaburzenia smaku, senność, zaburzenia czynności wątroby (występują częściej u pacjentów pochodzenia japońskiego), gwałtowny obrzęk skóry i błon śluzowych (obrzęk naczynioruchowy), wypryski (choroba skóry), zaczerwienienie skóry, pokrzywka, ciężka wysypka polekowa, ból stawów, ból kończyn, ból ścięgien, objawy grypopodobne, zmniejszone stężenie hemoglobiny (białka we krwi), zwiększone stężenie kwasu moczowego, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych lub fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić do 1 na 10 000 pacjentów):

Postępujące bliznowacenie pęcherzyków płucnych (śródmiąższowa choroba płuc)\*\*

\* Zdarzenie może być przypadkowe lub związane z aktualnie nieznanym mechanizmem.

\*\*Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc pozostające w związku czasowym z przyjmowaniem telmisartanu. Nie ustalono jednak związku przyczynowego.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Tolura**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić

środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Tolura

- Substancją czynną leku jest telmisartan. Każda tabletką zawiera 80 mg telmisartanu.
- Pozostałe składniki leku to: powidon (K30), meglumina, sodu wodorotlenek, laktoza jednowodna, sorbitol (E 420), magnezu stearynian. Patrz punkt 2 „Lek Tolura zawiera laktozę i sorbitol (E 420)”.

### Jak wygląda lek Tolura i co zawiera opakowanie

Lek Tolura 80 mg to białe do prawie białych, obustronnie wypukłe tabletki w kształcie kapsułki.

Lek Tolura dostępny jest w opakowaniach zawierających po 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 lub 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia  
KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa, Polska  
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB KRKA Lietuva  
Tel: + 370 5 236 27 40

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

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

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ  
Τηλ: + 30 2100101613

#### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

LYFIS ehf.  
Sími: + 354 534 3500

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

KRKA Latvija SIA  
Tel: + 371 6 733 86 10

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Leków  
<http://www.ema.europa.eu/>.