

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolura 40 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol 149,8 mg (E420) și lactoză 57 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

40 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, biconvexe, ovale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Prevenție cardiovasculară

Reducerea morbidității cardiovasculare la pacienți cu:

- boală cardiovasculară aterotrombotică diagnosticată (antecedente de boală ischemică coronariană sau boală arterială periferică) sau
- diabet zaharat de tip 2 cu leziuni demonstrate ale organelor țintă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Doza eficace uzuală este de 40 mg o dată pe zi. Unii pacienți pot beneficia de efect terapeutic la o doză zilnică de 20 mg. În cazurile în care nu se atinge valoarea propusă a tensiunii arteriale, doza de telmisartan poate fi crescută până la cel mult 80 mg o dată pe zi. Alternativ, telmisartanul poate fi utilizat în asociere cu diuretice de tip tiazidic, cum ar fi hidroclorotiazida, care s-a dovedit a avea un efect aditiv celui al telmisartanului în ceea ce privește efectul hipotensor. Când se intenționează creșterea dozei, trebuie avut în vedere că efectul antihipertensiv maxim este obținut în general după 4 până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Prevenție cardiovasculară

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi. Nu se știe dacă doze mai mici de 80 mg de telmisartan sunt eficiente în reducerea morbidității cardiovasculare.

La inițierea tratamentului cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare, se recomandă o atentă monitorizare a tensiunii arteriale precum și eventualitatea ajustării corespunzătoare a medicației necesare pentru scăderea tensiunii arteriale.

Populații speciale:

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală severă sau cărora li se efectuează hemodializă, experiența cu privire la administrarea medicamentului este limitată. La acești pacienți se recomandă utilizarea unei doze inițiale mai mici, de 20 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Tolura este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată doza utilizată nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doză.

Mod de administrare

Comprimatele de telmisartan se administrează oral, o singură dată pe zi, cu o cantitate de lichid, cu sau fără alimente.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Telmisartan trebuie păstrat în blisterul sigilat datorită proprietății higroscopice a comprimatelor. Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Trimestrele II și III ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Tulburări biliare obstructive
- Insuficiență hepatică severă.

Administrarea Tolura concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Comprimatele de Tolura nu pot fi divizate, prin urmare nu sunt potrivite pentru pacienții care necesită o doză de 20 mg telmisartan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau pentru pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează dializă. Pentru acești pacienți este disponibil un medicament echivalent ce conține aceeași substanță activă.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Tolura nu trebuie administrat la pacienți cu colestază, tulburări biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal în bilă. La acești pacienți, este de așteptat un clearance hepatic redus al telmisartanului. Tolura trebuie utilizat cu

precauție la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoza bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale care irigă rinichiul unic funcțional, sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiența renală și transplant renal

Se recomandă monitorizarea periodică a valorilor concentrațiilor serice ale potasiului și ale creatininei la pacienții cu insuficiență renală tratați cu Tolura. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Tolura la pacienții cu transplant renal recent.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatremie în urma terapiei diuretice intensive, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, mai ales după administrarea primei doze de Tolura. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înainte de a se administra Tolura. Hipovolemia și/sau hiponatremia trebuie corectate înainte de a se administra Tolura.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Alte afecțiuni asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o patologie renală preexistentă, inclusiv stenoza arterei renale), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem, de exemplu telmisartan, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperazotemie, oligurie sau, rareori cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar, nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea telmisartanului în acest caz.

Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție deosebită în cazul utilizării medicamentului la pacienții care suferă de stenoza aortică, stenoza mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Pacienți cu diabet tratați cu insulină sau cu antidiabetice

La acești pacienți poate apărea hipoglicemie în timpul tratamentului cu telmisartan. De aceea, trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a glicemiei, putând fi necesară o modificare a dozei de insulină sau de antidiabetic, atunci când este cazul.

Hiperkaliemie

Administrarea de medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate să producă hiperkaliemie.

La pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții diabetici, la pacienții care sunt

tratați concomitent cu alte medicamente care pot să crească concentrațiile serice ale potasiului, și/sau la pacienții care prezintă pe parcurs evenimente, o hiperkaliemie poate fi letală.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă de medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc.

Principalii factori de risc care trebuie luați în considerare în cazul hiperkaliemiei sunt:

- Diabet zaharat, insuficiență renală, vârstă (> 70 ani).
- Combinația cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron și/sau suplimente de potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus), și trimetoprim.
- Evenimente care pot să apară pe parcurs/intercurente, în mod special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, înrăutățirea funcției renale, înrăutățirea bruscă a afecțiunii renale (de exemplu infecții), liză celulară, (de exemplu ischemie acută a extremității, rabdomioliză, traumatism extins).

La pacienții cu risc, se recomandă monitorizarea atentă a valorii concentrației serice a potasiului (vezi pct.4.5).

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol 149,8 mg în fiecare comprimat.

Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și ingestia alimentară de sorbitol (sau fructoză).

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia/să le fie administrat acest medicament.

Lactoză

Tolura comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Tolura.

Diferențe etnice

După cum s-a observat și în cazul utilizării inhibitorilor enzimei de conversie, telmisartanul și alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, sunt aparent mai puțin eficace ca antihipertensive la pacienții de rasă neagră decât la cei de altă origine, posibil datorită reninemiei scăzute la pacienții hipertensivi de rasă neagră.

Alte precauții

Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate determina apariția unui infarct miocardic sau a accidentului vascular cerebral.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, telmisartanul poate provoca hiperkaliemie (vezi pct. 4.4). Riscul poate crește în cazul administrării

concomitente cu alte medicamente care pot produce la rândul lor hiperkaliemie (substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim.

Apariția hiperkaliemiei depinde de asocierea factorilor de risc. Riscul este crescut în cazul în care se administrează combinațiile de tratament/asocierile terapeutice mai sus menționate. Riscul este mare în special la asocierea cu diuretice care economisesc potasiul și când se asociază cu substituenți de sare care conțin potasiu. De exemplu, o asociere cu inhibitori ECA sau AINS prezintă un risc mai mic dacă se respectă întocmai precauțiile pentru utilizare.

Nu se recomandă administrarea concomitentă

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de diuretice. Diuretice care economisesc potasiu, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor serice de potasiu. Dacă, din cauza unei hipokaliemii justificate, este recomandată asocierea, acestea trebuie folosite cu prudență și cu o frecventă monitorizare a concentrațiilor serice de potasiu.

Litiu

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv telmisartan, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației serice a litiului și ale toxicității acestuia. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de potasiu, dacă folosirea acestei asocieri se dovedește a fi necesară.

Administrarea concomitentă necesită precauție

Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice anti-inflamatoare recomandate, inhibitorii COX-2 și AINS ne-selective) pot reduce efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), co-administrarea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclo-oxigenaza, poate duce la o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua/trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de până la 2,5 ori a AUC_{0-24} și C_{max} a ramiprilului și a ramiprilatului. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă):

Dacă pe fondul unui tratament cu diuretice în doze mari, cum sunt furosemid (diuretic de ansă) și hidroclorotiazidă (diuretic tiazidic) se începe administrarea de telmisartan, se poate produce o depleție a volumului și un risc de hipotensiune.

Se va lua în considerare la administrarea concomitentă

Alte medicamente antihipertensive

Efectul telmisartanului de scăderea a tensiunii arteriale poate fi crescut prin administrarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților

receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină. În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, opioide sau antidepresive.

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Reducerea efectului antihipertensiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Tolura la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru al sarcinii nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit, în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce la fetotoxicitate om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi și pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Tolura în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tolura în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale Tolura asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Atunci când pacientul trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau somnolenței în timpul tratamentului cu un medicament antihipertensiv cum este Tolura.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave includ reacții anafilactice și angioedem, ce pot apărea rar ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$) și insuficiență renală acută.

În studiile clinice controlate la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială, incidența globală a reacțiilor adverse raportată în cazul administrării telmisartanului a fost comparabilă cu cea în cazul administrării placebo (41,4 % față de 43,9 %). Incidența reacțiilor adverse nu a fost dependentă de doza administrată, sexul, vârsta sau originea etnică a pacienților. Profilul de siguranță al telmisartanului la pacienți tratați pentru reducerea morbidității cardiovasculare a fost similar cu cel obținut la pacienți hipertensivi.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost centralizate din toate studiile clinice controlate la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială și din raportările care au urmat punerii pe piață a medicamentului. Raportările țin cont, de asemenea, de reacțiile adverse grave și de reacțiile adverse care au dus la întrerupere, raportate în trei studii clinice pe termen lung, care au inclus 21.642 pacienți tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare timp de până la șase ani.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor de apariție utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente:	Infecție a tractului respirator superior, inclusiv faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, inclusiv cistită
Rare:	Sepsis, inclusiv cu final letal ¹

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente:	Anemie
Rare:	Eozinofilie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare:	Reacție anafilactică, hipersensibilitate
-------	--

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente:	Hiperkaliemie
Rare:	Hipoglicemie (la pacienții diabetici)

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente:	Depresie, insomnie
Rare:	Anxietate

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente:	Sincopă
Rare:	Somnolență

Tulburări oculare

Rare:	Tulburări vizuale
-------	-------------------

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente:	Vertij
----------------------	--------

Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Bradicardie
Rare:	Tahicardie
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială ² , hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse
Foarte rare:	Boală pulmonară interstițială ⁴
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente:	Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături
Rare:	Xerostomie, tulburări gastrice, disgeuzie
Tulburări hepatobiliare	
Rare:	Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice ³
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Prurit, hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie
Rare:	Edem angioneurotic (de asemenea cu evoluție letală), eczemă, eritem, urticarie, erupții datorate medicamentului, erupții cutanate toxice
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente:	Durere dorsală (de exemplu sciatică), spasme musculare, mialgie
Rare:	Artralgie, durere la nivelul membrelor, dureri la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală inclusiv insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere toracică, astenie (slăbiciune)
Rare:	Afecțiune asemănătoare gripei
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente:	Creșterea valorilor creatininei serice
Rare:	Scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor plasmaticice ale acidului uric, creșterea concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice, creșterea concentrației sanguine a creatin fosfokinazei

1,2,3,4: pentru descrierea pe larg, a se vedea sub-punctul „*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sepsis

În cadrul studiului PROFESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Hipotensiune

Raportate ca reacții adverse frecvente la pacienți cu tensiune arterială controlată, care au fost tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare adăugat medicației de bază.

Funcție hepatică anormală / tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice în studiile post-autorizare s-au manifestat la pacienții japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

Boală pulmonară interstițială

Din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în asociere temporală cu administrarea de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în **Anexa V**.

4.9 Supradozaj

Informațiile sunt limitate în cazul supradozajului la om.

Simptomatologie

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșterea creatininemiei și insuficiență renală acută.

Tratament

Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de durata de timp scursă din momentul ingestiei și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ inducerea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă în tratamentul supradozajului. Trebuie monitorizate frecvent valorile concentrațiilor serice ale electroliților și creatininei. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacienții trebuie așezați în poziție supină și trebuie să li se administreze soluții pentru substituție rapidă a plasmei și electroliților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA07.

Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist activ și specific al receptorilor angiotensinei II (de tip AT₁), eficace după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, cu afinitate foarte mare, de pe locul său de legare la nivelul subtipului de receptor AT₁, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT₂ sau alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei lor suprastimulări de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea provocată tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă

măsurabil timp de până la 48 ore.

Eficacitate clinică și siguranță în utilizare

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Activitatea antihipertensivă devine treptat evidentă în decurs de 3 ore după administrarea primei doze de telmisartan. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin raportul concentrației înaintea dozei următoare/concentrație maximă, care se menține în mod consistent peste 80 %, valoare observată după administrarea dozelor de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă a unei relații dependente de doză, referitor la timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice (TAS). În această privință, datele privind tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică fără a afecta frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la activitatea sa hipotensoare este încă în curs de definire. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvența tusei uscate a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenția cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale combinației dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienți, de 55 ani sau mai în vârstă, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II însoțit de evidențe de afectare a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau combinația dintre telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea obiectivului primar compozit constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența rezultatelor primare a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan versus ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienți tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind obiectivele secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit obiectivul primar în studiul de referință **HOPE** (**T**he **H**eart **O**utcomes **P**roject Evaluation).

Outcomes Prevention Evaluation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența rezultatelor primare compozite (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește rezultatele secundare compozite prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și edemul angioneurotic au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril.

Combinăția dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația. De aceea, nu se recomandă administrarea combinației dintre telmisartan și ramipril la acest grup de populație.

În studiul clinic "Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral" "Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes" (PROFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici, care au suferit recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70% comparativ cu placebo (0,49%) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/*Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril*) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/*Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani*)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/*Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală*) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai

frecvențe numerice în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Efectele de scădere a tensiunii arteriale pentru două doze de telmisartan au fost evaluate la 76 pacienți hipertensivi, în mare parte supraponderali, cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani (greutate corporală ≥ 20 kg și ≤ 120 kg, medie 74,6 kg), după ce le-a fost administrat telmisartan 1 mg/kg (n = 29 tratați) sau 2 mg/kg (n = 31 tratați), pe o perioadă de patru săptămâni de tratament. De la includerea în studiu, existența hipertensiunii arteriale secundare nu a fost studiată. La unii pacienți investigați, dozele utilizate au fost mai mari decât cele recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale la populația adultă, ajungând la o doză zilnică comparabilă cu 160 mg, care a fost testată la adulți. După ajustarea pentru efectele pe grupe de vârstă, media modificărilor TAS față de valoarea inițială (obiectivul primar) a fost de -14,5 (1,7) mmHg la grupul la care a fost administrat telmisartan 2 mg/kg group, -9,7 (1,7) mmHg la grupul la care a fost administrat telmisartan 1 mg/kg și 6,0 (2,4) la grupul la care s-a administrat placebo. Modificările ajustate ale TAD față de momentul inițial au fost de 8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg și, respectiv, 3,5 (2,1) mmHg. Modificarea a fost dependentă de doză. Datele de siguranță provenite din acest studiu la pacienți cu vârstă cuprinsă între 6 până la < 18 ani au apărut, în general, similare cu cele observate la adulți. Siguranța tratamentului cu telmisartan pe termen lung la copii și adolescenți nu a fost evaluată.

Creșterea numărului de eozinofile, raportată la acest grup de pacienți, nu a fost înregistrată la adulți. Nu este cunoscută semnificația clinică și relevanța acestei modificări.

Aceste date clinice nu permit ca să se formuleze concluzii privind eficacitatea și siguranța telmisartan la copii și adolescenți hipertensivi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, dar cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie pentru telmisartan este de aproximativ 50 %.

Când se administrează telmisartan împreună cu alimente, scăderea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($AUC_{0-\infty}$) a telmisartanului variază de la aproximativ 6 % (în cazul administrării dozei de 40 mg) la aproximativ 19 % (în cazul administrării dozei de 160 mg). La 3 ore după administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

Liniaritate/non-liniaritate

Este probabil ca mica scădere a ASC să nu producă o scădere a eficienței terapeutice.

Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice. C_{max} și, în mai mică măsură ASC, cresc disproporționat în cazul administrării dozelor peste 40 mg.

Distribuție

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție mediu în condiții de echilibru (V_{dss}) este de aproximativ 500 litri.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare în glucuronoconjugatul produsului inițial. Nu s-a demonstrat nici o activitate farmacologică a formei conjugate.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o curbă de epurare biexponențială cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de peste 20 ore. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și în mai mică

măsură aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), cresc disproporționat cu doza. Nu există dovezi privind acumularea relevantă clinic de telmisartan, în cazul utilizării dozelor recomandate.

Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și intravenoasă), telmisartanul se excretă aproape exclusiv în materiile fecale, în principal sub formă nemodificată. Întreaga excreție urinară este sub 1% din doză. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este mare (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice pentru două doze de telmisartan au fost evaluate ca obiectiv secundar la pacienți hipertensivi ($n = 57$) cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani după administrarea de telmisartan 1 mg/kg sau 2 mg/kg, timp de patru săptămâni de tratament. Obiectivele farmacocinetice au inclus determinarea valorii de echilibru a telmisartanului la copii și adolescenți, precum și investigarea legată de diferențele de vârstă. Cu toate că studiul a fost prea mic pentru o evaluare semnificativă a proprietăților farmacocinetice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani, rezultatele sunt în general în conformitate cu rezultatele observate la adulți și confirmă non-linearitatea telmisartanului, în special pentru C_{max} .

Sex

S-au observat diferențe ale concentrațiilor plasmatice în funcție de sex, C_{max} și ASC fiind de aproximativ 3, respectiv 2 ori mai mari la femei comparativ cu valorile de la bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei mai tineri de 65 de ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă au fost observate concentrații plasmatice duble. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală supuși dializei au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul se leagă mult de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afecțiuni renale.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice de siguranță, dozele care determină expunere comparabilă cu cea dată de dozele din intervalul terapeutic clinic au determinat reducerea parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobinemie, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și ale creatininei în sânge), precum și creșterea potasemiei la animalele normotensive. La câine s-au observat dilatare și atrofii tubulare renale. De asemenea, s-au observat leziuni ale mucoasei gastrice (eroziuni, ulcere sau inflamații) la șobolan și câine. Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și pentru antagoniștii receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de sare pe cale orală.

La ambele specii s-au observat o activitate crescută a reninei plasmatice și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, comune întregii clase a inhibitorilor enzimei de conversie și antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, nu par a avea semnificație clinică.

Deși nu există date privind efectele teratogene, studiile la animale au indicat un risc moderat al telmisartanului la nivelul dozelor toxice asupra dezvoltării postnatale a puilor cum ar fi greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În cadrul studiilor *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene, nici activitate clastogenă relevantă; la șobolan și șoarece nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă (K30)
Meglumină
Hidroxiid de sodiu
Lactoză monohidrat
Sorbitol (E420)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al. Fiecare blister conține 7 sau 10 comprimate.
Mărimea ambalajului: cutie cu 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14 comprimate: EU/1/10/632/008
28 comprimate: EU/1/10/632/009
30 comprimate: EU/1/10/632/010
56 comprimate: EU/1/10/632/011
84 comprimate: EU/1/10/632/012

90 comprimate: EU/1/10/632/013
98 comprimate: EU/1/10/632/014
100 comprimate: EU/1/10/632/023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04/06/2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19/03/2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolura 80 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține sorbitol 299,7 mg (E420) și lactoză 114 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

80 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, biconvexe, în formă de capsulă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

Prevenție cardiovasculară

Reducerea morbidității cardiovasculare la pacienți cu:

- boală cardiovasculară aterotrombotică diagnosticată (antecedente de boală ischemică coronariană sau boală arterială periferică) sau
- diabet zaharat de tip 2 cu leziuni demonstrate ale organelor țintă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Doza eficace uzuală este de 40 mg o dată pe zi. Unii pacienți pot beneficia de efect terapeutic la o doză zilnică de 20 mg. În cazurile în care nu se atinge valoarea propusă a tensiunii arteriale, doza de telmisartan poate fi crescută până la cel mult 80 mg o dată pe zi. Alternativ, telmisartanul poate fi utilizat în asociere cu diuretice de tip tiazidic, cum ar fi hidroclorotiazida, care s-a dovedit a avea un efect aditiv celui al telmisartanului în ceea ce privește efectul hipotensor. Când se intenționează creșterea dozei, trebuie avut în vedere că efectul antihipertensiv maxim este obținut în general după 4 până la 8 săptămâni de la începerea tratamentului (vezi pct. 5.1).

Prevenție cardiovasculară

Doza recomandată este de 80 mg o dată pe zi. Nu se știe dacă doze mai mici de 80 mg de telmisartan sunt eficiente în reducerea morbidității cardiovasculare.

La inițierea tratamentului cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare, se recomandă o atentă monitorizare a tensiunii arteriale precum și eventualitatea ajustării corespunzătoare a medicației necesare pentru scăderea tensiunii arteriale.

Telmisartan poate fi luat cu sau fără alimente.

Populații speciale:

Pacienți cu insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală severă sau cărora li se efectuează hemodializă, experiența cu privire la administrarea medicamentului este limitată. La acești pacienți se recomandă utilizarea unei doze inițiale mai mici, de 20 mg (vezi pct. 4.4). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Tolura este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată doza utilizată nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doză.

Mod de administrare

Comprimatele de telmisartan se administrează oral, o singură dată pe zi, cu o cantitate de lichid, cu sau fără alimente.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Telmisartan trebuie păstrat în blisterul sigilat datorită proprietății higroscopice a comprimatelor.

Comprimatele trebuie scoase din blister imediat înainte de administrare(vezi pct. 6.6).

Comprimatele de Tolura nu pot fi divizate, prin urmare nu sunt potrivite pentru pacienții care necesită o doză de 20 mg telmisartan pentru tratamentul hipertensiunii arteriale sau pentru pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează dializă. Pentru acești pacienți este disponibil un medicament echivalent ce conține aceeași substanță activă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Trimestrele II și III ale sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Tulburări biliare obstructive
- Insuficiență hepatică severă.

Administrarea Tolura concomitent cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu trebuie început în timpul perioadei de sarcină. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență hepatică

Tolura nu trebuie administrat la pacienți cu colestază, tulburări biliare obstructive sau insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3) deoarece telmisartanul este eliminat în principal în bilă. La acești pacienți, este de așteptat un clearance hepatic redus al telmisartanului. Tolura trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau cu stenoza arterei renale care irigă rinichiul unic funcțional, sunt tratați cu medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron.

Insuficiența renală și transplant renal

Se recomandă monitorizarea periodică a valorilor concentrațiilor serice ale potasiului și ale creatininei la pacienții cu insuficiență renală tratați cu Tolura. Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Tolura la pacienții cu transplant renal recent.

Hipovolemie intravasculară

La pacienții cu hipovolemie și/sau hiponatremie în urma terapiei diuretice intensive, dietei hiposodate, diareei sau vărsăturilor, poate să apară hipotensiune arterială simptomatică, mai ales după administrarea primei doze de Tolura. Astfel de afecțiuni trebuie corectate înainte de a se administra Tolura. Hipovolemia și/sau hiponatremia trebuie corectate înainte de a se administra Tolura.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică..

Alte afecțiuni asociate cu stimularea sistemului renină-angiotensină-aldosteron

La pacienții al căror tonus vascular și funcție renală depind predominant de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (de exemplu pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă sau cu o patologie renală preexistentă, inclusiv stenoza arterei renale), tratamentul cu medicamente care afectează acest sistem, de exemplu telmisartan, s-a asociat cu hipotensiune arterială acută, hiperezotemie, oligurie sau, rareori cu insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar, nu răspund, în general, la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. De aceea, nu se recomandă utilizarea telmisartanului în acest caz.

Stenoza de valvă aortică și mitrală, cardiomiopatia hipertrofică obstructivă

Ca și în cazul utilizării altor vasodilatatoare, este necesară precauție deosebită în cazul utilizării medicamentului la pacienții care suferă de stenoză aortică, stenoză mitrală sau cardiomiopatie hipertrofică obstructivă.

Pacienți cu diabet tratați cu insulină sau cu antidiabetice

La acești pacienți poate apare hipoglicemie în timpul tratamentului cu telmisartan. De aceea, trebuie avută în vedere o monitorizare corespunzătoare a glicemiei, putând fi necesară o modificare a dozei de insulină sau de antidiabetic, atunci când este cazul.

Hiperkaliemie

Administrarea de medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate să

producă hiperkaliemie.

La pacienții vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții diabetici, la pacienții care sunt tratați concomitent cu alte medicamente care pot să crească concentrațiile serice ale potasiului, și/sau la pacienții care prezintă pe parcurs evenimente, o hiperkaliemie poate fi letală.

Înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă de medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină-aldosteron, trebuie evaluat raportul beneficiu/risc.

Principalii factori de risc care trebuie luați în considerare în cazul hiperkaliemiei sunt:

- Diabet zaharat, insuficiență renală, vârstă (> 70 ani).
- Combinația cu unul sau mai multe medicamente care afectează sistemul renină-angiotensină aldosteron și/sau suplimente de potasiu. Medicamentele sau clasele terapeutice de medicamente care pot produce hiperkaliemie sunt substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus), și trimetoprim.
- Evenimente care pot să apară pe parcurs/intercurente, în mod special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică, înrăutățirea funcției renale, înrăutățirea bruscă a afecțiunii renale (de exemplu infecții), liză celulară, (de exemplu ischemie acută a extremității, rabdomioliză, traumatism extins).

La pacienții cu risc, se recomandă monitorizarea atentă a valorii concentrației serice a potasiului (vezi pct.4.5).

Sorbitol

Acest medicament conține sorbitol 299,7 mg în fiecare comprimat.

Trebuie luat în considerare efectul aditiv al medicamentelor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și ingestia alimentară de sorbitol (sau fructoză).

Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să ia/să le fie administrat acest medicament.

Lactoză

Tolura comprimate conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze Tolura.

Diferențe etnice

După cum s-a observat și în cazul utilizării inhibitorilor enzimei de conversie, telmisartanul și alți antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, sunt aparent mai puțin eficace ca antihipertensive la pacienții de rasă neagră decât la cei de altă origine, posibil datorită rinemiei scăzute la pacienții hipertensivi de rasă neagră.

Alte precauții

Ca în cazul oricărui alt medicament antihipertensiv, scăderea excesivă a tensiunii arteriale la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cardiovasculară ischemică poate determina apariția unui infarct miocardic sau a accidentului vascular cerebral.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Digoxină

Când telmisartan a fost administrat concomitent cu digoxină, au fost observate creșterea valorii mediane a concentrației plasmatice maxime a digoxinei (49%) și a concentrației minime (20%). La inițierea, modificarea și întreruperea tratamentului cu telmisartan, se vor monitoriza concentrațiile plasmatice ale digoxinei, pentru a menține concentrațiile plasmatice în limita terapeutică.

Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, telmisartanul poate provoca hiperkaliemie (vezi pct. 4.4). Riscul poate crește în cazul administrării concomitente cu alte medicamente care pot produce la rândul lor hiperkaliemie (substituenți de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS, inclusiv inhibitori selectivi COX-2), heparină, imunosupresoare (ciclosporină sau tacrolimus) și trimetoprim.

Apariția hiperkaliemiei depinde de asocierea factorilor de risc. Riscul este crescut în cazul în care se administrează combinațiile de tratament/asocierile terapeutice mai sus menționate. Riscul este mare în special la asocierea cu diuretice care economisesc potasiul și când se asociază cu substituenți de sare care conțin potasiu. De exemplu, o asociere cu inhibitori ECA sau AINS prezintă un risc mai mic dacă se respectă întocmai precauțiile pentru utilizare.

Nu se recomandă administrarea concomitentă

Diuretice care economisesc potasiul sau suplimente de potasiu

Antagoniștii receptorilor angiotensinei II cum este telmisartanul, atenuează pierderea de potasiu indusă de diuretice. Diuretice care economisesc potasiu, de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la o creștere semnificativă a concentrațiilor serice de potasiu. Dacă, din cauza unei hipokaliemii justificate, este recomandată asocierea, acestea trebuie folosite cu prudență și cu o frecvență monitorizare a concentrațiilor serice de potasiu.

Litiu

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, inclusiv telmisartan, s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației serice a litiului și ale toxicității acestuia. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de potasiu, dacă folosirea acestei asocieri se dovedește a fi necesară.

Administrarea concomitentă necesită precauție

Medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene

AINS (de exemplu acid acetilsalicilic în doze terapeutice anti-inflamatoare recomandate, inhibitorii COX-2 și AINS ne-selective) pot reduce efectul antihipertensiv al antagoniștilor receptorilor angiotensinei II. La unii pacienți cu funcția renală compromisă (de exemplu pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), co-administrarea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II cu medicamente care inhibă ciclo-oxigenaza, poate duce la o deteriorare ulterioară a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. De aceea, combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. După începerea terapiei asociate și, în continuare periodic, pacienții trebuie hidratați corespunzător și se va lua/trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale.

În cadrul unui studiu, administrarea concomitentă de telmisartan și ramipril a condus la creșterea de până la 2,5 ori a AUC_{0-24} și C_{max} a ramiprilului și a ramiprilatului. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă):

Dacă pe fondul unui tratament cu diuretice în doze mari, cum sunt furosemid (diuretic de ansă) și hidroclorotiazidă (diuretic tiazidic) se începe administrarea de telmisartan, se poate produce o depleție a volumului și un risc de hipotensiune.

Se va lua în considerare la administrarea concomitentă

Alte medicamente antihipertensive

Efectul telmisartanului de scăderea a tensiunii arteriale poate fi crescut prin administrarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive.

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Pe baza proprietăților lor farmacologice, este de așteptat ca următoarele medicamente să potențeze efectele hipotensive ale antihipertensivelor, inclusiv ale telmisartanului: baclofen, amifostină. În plus, hipotensiunea ortostatică poate fi agravată de alcool etilic, barbiturice, opioide sau antidepresive.

Corticosteroizi (administrare sistemică)

Reducerea efectului antihipertensiv.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este contraindicat în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Nu există date adecvate privind utilizarea Tolura la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Dovezile epidemiologice legate de riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în timpul primului trimestru al sarcinii nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În timp ce nu există date epidemiologice controlate asupra riscului tratamentului cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, pot exista riscuri similare pentru această clasă de medicamente. Cu excepția cazurilor în care continuarea terapiei cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine stabilit, în cazul administrării lor în timpul sarcinii. În momentul în care sarcina este diagnosticată, tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie oprit imediat și, dacă este necesar, trebuie început tratamentul alternativ.

Expunerea la tratamentul cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II în perioada trimestrului doi și trei de sarcină induce la fetotoxicitate om (diminuarea funcției renale, volum deficitar al lichidului amniotic, întârzierea procesului de osificare a craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperkaliemie). (Vezi și pct. 5.3).

Dacă expunerea la antagoniști ai receptorilor angiotensinei II a apărut din perioada trimestrului doi de sarcină, se recomandă investigarea funcției renale și a craniului cu ultrasunete. Nou-născuții ale căror mame au luat antagoniști ai receptorilor angiotensinei II trebuie ținuti sub atentă observație din cauza hipotensiunii arteriale (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații în legătură cu utilizarea Tolura în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea Tolura în timpul alăptării și sunt de preferat tratamente alternative cu profil de siguranță mai bine stabilit, mai ales în cazul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Fertilitatea

În studiile preclinice nu au fost observate efecte ale Tolura asupra fertilității masculine și feminine.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Atunci când pacientul trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției ocazionale a amețelilor sau somnolenței în timpul tratamentului cu un medicament antihipertensiv cum este Tolura.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave includ reacții anafilactice și angioedem, ce pot apărea rar ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$) și insuficiență renală acută.

În studiile clinice controlate la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială, incidența globală a reacțiilor adverse raportată în cazul administrării telmisartanului a fost comparabilă cu cea în cazul administrării placebo (41,4 % față de 43,9 %). Incidența reacțiilor adverse nu a fost dependentă de doza administrată, sexul, vârsta sau originea etnică a pacienților. Profilul de siguranță al telmisartanului la pacienți tratați pentru reducerea morbidității cardiovasculare a fost similar cu cel obținut la pacienți hipertensivi.

Reacțiile adverse prezentate mai jos au fost centralizate din toate studiile clinice controlate la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială și din raportările care au urmat punerii pe piață a medicamentului. Raportările țin cont, de asemenea, de reacțiile adverse grave și de reacțiile adverse care au dus la întrerupere, raportate în trei studii clinice pe termen lung, care au inclus 21.642 pacienți tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare timp de până la șase ani.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvența lor de apariție utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

În fiecare grup de clasificare privind frecvența, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente:	Infecție a tractului respirator superior, inclusiv faringită și sinuzită, infecție de tract urinar, inclusiv cistită
Rare:	Sepsis, inclusiv cu final letal ¹

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente:	Anemie
Rare:	Eozinofilie, trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare:	Reacție anafilactică, hipersensibilitate
-------	--

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente:	Hiperkaliemie
Rare:	Hipoglicemie (la pacienții diabetici)

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente:	Depresie, insomnie
Rare:	Anxietate

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente:	Sincopă
Rare:	Somnolență

Tulburări oculare

Rare:	Tulburări vizuale
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Vertij
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Bradicardie
Rare:	Tahicardie
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente:	Hipotensiune arterială ² , hipotensiune arterială ortostatică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente:	Dispnee, tuse
Foarte rare:	Boală pulmonară interstițială ⁴
Tulburări gastro-intestinale	
Mai puțin frecvente:	Durere abdominală, diaree, dispepsie, flatulență, vărsături
Rare:	Xerostomie, tulburări gastrice, disgeuzie
Tulburări hepatobiliare	
Rare:	Funcție hepatică anormală/tulburări hepatice ³
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Prurit, hiperhidroză, erupție cutanată tranzitorie
Rare:	Edem angioneurotic (de asemenea cu evoluție letală), eczemă, eritem, urticarie, erupții datorate medicamentului, erupții cutanate toxice
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente:	Durere dorsală (de exemplu sciatică), spasme musculare, mialgie
Rare:	Artralgie, durere la nivelul membrelor, dureri la nivelul tendoanelor (simptome asemănătoare tendinitei)
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență renală inclusiv insuficiență renală acută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Durere toracică, astenie (slăbiciune)
Rare:	Afecțiuni asemănătoare gripei
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente:	Creșterea valorilor creatininei serice
Rare:	Scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor plasmatice ale acidului uric, creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice, creșterea concentrației sanguine a creatin fosfokinazei

1,2,3,4: pentru descrierea pe larg, a se vedea sub-punctul „*Descrierea reacțiilor adverse selectate*”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sepsis

În cadrul studiului PROFESS a fost observată o incidență sporită a apariției sepsisului în cazul administrării telmisartan comparativ cu placebo. Această reacție poate fi o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent (vezi pct. 5.1).

Hipotensiune

Raportate ca reacții adverse frecvente la pacienți cu tensiune arterială controlată, care au fost tratați cu telmisartan pentru reducerea morbidității cardiovasculare adăugat medicației de bază.

Funcție hepatică anormală / tulburări hepatice

Cele mai frecvente cazuri de funcție hepatică anormală/ tulburări hepatice în studiile post-autorizare s-au manifestat la pacienții japonezi. Pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestor reacții adverse.

Boală pulmonară interstițială

Din experiența de după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în asociere temporală cu administrarea de telmisartan. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Informațiile sunt limitate în cazul supradozajului la om.

Simptomatologie

Cele mai importante manifestări ale supradozajului cu telmisartan au fost hipotensiunea arterială și tahicardia; de asemenea, au fost raportate bradicardie, amețeli, creșterea creatininemiei și insuficiență renală acută.

Tratament

Telmisartanul nu este eliminat prin hemodializă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, iar tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv. Abordarea terapeutică depinde de durata de timp scursă din momentul ingestiei și de severitatea simptomelor. Măsurile recomandate includ inducerea vărsăturilor și/sau lavajul gastric. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă în tratamentul supradozajului. Trebuie monitorizate frecvent valorile concentrațiilor serice ale electroliților și creatininei. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacienții trebuie așezați în poziție supină și trebuie să li se administreze soluții pentru substituție rapidă a plasmei și electroliților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști ai angiotensinei II, codul ATC: C09CA07.

Mecanism de acțiune

Telmisartanul este un antagonist activ și specific al receptorilor angiotensinei II (de tip AT₁), eficace după administrare pe cale orală. Telmisartanul deplasează angiotensina II, cu afinitate foarte mare, de pe locul său de legare la nivelul subtipului de receptor AT₁, responsabil de acțiunile cunoscute ale angiotensinei II. Telmisartanul nu are activitate agonistă parțială la nivelul receptorului AT₁. Telmisartanul se leagă selectiv de receptorul AT₁. Legarea este de lungă durată. Telmisartanul nu prezintă afinitate pentru alți receptori, inclusiv receptorii AT₂ sau alți receptori AT mai puțin caracterizați. Rolul funcțional al acestor receptori nu este cunoscut, nici efectul posibilei lor suprastimulări de către angiotensina II, a cărei concentrație este crescută de către telmisartan. Concentrația plasmatică a aldosteronului este scăzută de către telmisartan. Telmisartanul nu inhibă renina plasmatică umană și nu blochează canalele ionice. Telmisartanul nu inhibă enzima de conversie a angiotensinei (kininaza II), enzima care degradează, de asemenea, bradikinină. De aceea, nu este de

așteptat potențarea reacțiilor adverse mediate de bradikinină.

La om, administrarea unei doze de 80 mg telmisartan inhibă aproape complet creșterea provocată tensiunii arteriale determinată de angiotensina II. Efectul inhibitor se menține peste 24 ore și este încă măsurabil timp de până la 48 ore.

Eficacitate clinică și siguranță în utilizare

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale

Activitatea antihipertensivă devine treptat evidentă în decurs de 3 ore după administrarea primei doze de telmisartan. Reducerea maximă a tensiunii arteriale se realizează în general în 4 până la 8 săptămâni după începerea tratamentului și se menține pe parcursul terapiei de lungă durată. Efectul antihipertensiv persistă constant peste 24 ore după administrare și include cele 4 ore dinaintea administrării dozei următoare, așa cum arată măsurătorile tensiunii arteriale efectuate în ambulator. Aceasta se confirmă și prin raportul concentrației înaintea dozei următoare/concentrație maximă, care se menține în mod consistent peste 80 %, valoare observată după administrarea dozelor de 40 și 80 mg telmisartan, în studiile clinice controlate cu placebo. Există o tendință aparentă a unei relații dependente de doză, referitor la timpul de revenire la valoarea inițială a tensiunii arteriale sistolice (TAS). În această privință, datele privind tensiunea arterială diastolică (TAD) sunt inconsistente.

La pacienții cu hipertensiune arterială, telmisartanul reduce atât presiunea sistolică cât și pe cea diastolică fără a afecta frecvența pulsului. Contribuția efectului diuretic și natriuretic al medicamentului la activitatea sa hipotensoare este încă în curs de definire. Eficacitatea telmisartanului ca antihipertensiv este comparabilă cu cea a altor medicamente reprezentative aparținând altor clase de antihipertensive (așa cum demonstrează studiile clinice care compară telmisartanul cu amlodipina, atenololul, enalaprilul, hidroclorotiazida și lisinoprilul).

După întreruperea bruscă a tratamentului cu telmisartan tensiunea arterială revine treptat, în decurs de câteva zile, la valorile inițiale, fără evidențierea unei hipertensiuni de rebound.

Frecvența tusei uscate a fost semnificativ mai mică la pacienții tratați cu telmisartan decât la cei tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie, așa cum arată studiile clinice care compară direct cele două tratamente antihipertensive.

Prevenția cardiovasculară

Studiul **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) a comparat efectele telmisartanului, ramiprilului și ale combinației dintre telmisartan și ramipril asupra evenimentelor cardiovasculare la 25.620 pacienți, de 55 ani sau mai în vârstă, cu antecedente de boală ischemică coronariană, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, afecțiuni arteriale periferice sau diabet zaharat de tip II însoțit de evidențe de afectare a organelor țintă (de exemplu retinopatie, hipertrofie ventriculară stângă, macro- sau microalbuminurie), care reprezintă grupa de populație cu risc pentru evenimentele cardiovasculare.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre următoarele trei grupuri de tratament: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) sau combinația dintre telmisartan 80 mg plus ramipril 10 mg (n = 8502) și au fost urmăriți, în medie, timp de 4,5 ani.

S-a arătat că telmisartanul are un efect similar ramiprilului, în ceea ce privește reducerea obiectivului primar compozit constând din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă. Incidența rezultatelor primare a fost similară la grupul tratat cu telmisartan (16,7%) și cu ramipril (16,5%). Indicele de hazard pentru telmisartan versus ramipril a fost de 1,01 (97,5 % ÎI 0,93 – 1,10, p (non-inferioritate) = 0,0019 la o margine de 1,13).

Rata mortalității de toate cauzele a fost de 11,6% la pacienți tratați cu telmisartan și de respectiv 11,8% la cei tratați cu ramipril.

Rezultatele privind obiectivele secundare prestabilite prin protocol au arătat că telmisartanul are o eficacitate similară cu a ramiprilului, în ceea ce privește decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,99 (97,5 % ÎI 0,90 – 1,08, p (non-inferioritate) = 0,0004)], care au constituit obiectivul primar în studiul de referință **HOPE** (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), care au investigat efectul ramiprilului versus placebo.

Studiul TRANSCEND a randomizat pacienți intoleranți la IECA, după criterii de includere similare cu studiul ONTARGET, în grupurile de tratament cu telmisartan 80 mg (n=2954) sau cu placebo (n=2972), ambele fiind adăugate medicației de bază. Durata medie de urmărire a studiului a fost de 4 ani și 8 luni. Nu s-a demonstrat nicio diferență semnificativ statistic privind incidența rezultatelor primare compozite (deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) 15,7% la grupul tratat cu telmisartan și 17,0% la grupul care a primit placebo, cu un indice de hazard de 0,92 (95 % ÎI 0,81 – 1,05, p = 0,22). S-a dovedit un beneficiu în favoarea telmisartan față de placebo în ceea ce privește rezultatele secundare compozite prespecificate prin protocol, constând din decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic neletal și accidentul vascular cerebral neletal [0,87 (95% ÎI 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. Nu s-a dovedit niciun beneficiu privind mortalitatea cardiovasculară (indice de hazard 1,03, 95% ÎI 0,85 – 1,24).

La pacienții tratați cu telmisartan, tusea și edemul angioneurotic au fost raportate mai puțin frecvent, iar hipotensiunea arterială mai frecvent, comparativ cu pacienții tratați cu ramipril.

Combinăția dintre telmisartan și ramipril nu a adus beneficii suplimentare față de monoterapia cu telmisartan sau cu ramipril. Mortalitatea cardiovasculară și mortalitatea de toate cauzele a fost numeric mai mare în grupul de tratament cu combinația. În plus, incidența raportărilor de hiperkaliemie, insuficiență renală, hipotensiune și sincopă a fost mai mare la grupul tratat cu combinația. De aceea, nu se recomandă administrarea combinației dintre telmisartan și ramipril la acest grup de populație.

În studiul clinic “Tratamentul preventiv de evitare efectivă a apariției unui al doilea accident vascular cerebral” “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes” (PROFESS), la pacienții de 50 de ani sau mai vârstnici, care au suferit recent un AVC a fost observată o creștere a incidenței apariției sepsis-ului în cazul administrării telmisartan de 0,70% comparativ cu placebo (0,49%) [RR 1,43 (95 % interval de încredere 1,00 - 2,06)]; incidența cazurilor de sepsis letal a fost crescută la pacienții care luau telmisartan (0,33 %) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (0,16 %) [RR 2,07 (95 % interval de încredere 1,14 - 3,76)]. Această creștere a incidenței apariției sepsis-ului asociată cu administrarea de telmisartan poate constitui fie o descoperire întâmplătoare sau poate fi legată de un mecanism care nu este cunoscut în prezent.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/*Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril*) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/*Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani*)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/*Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală*) este un studiu conceput să testeze beneficiul

adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Efectele de scădere a tensiunii arteriale pentru două doze de telmisartan au fost evaluate la 76 pacienți hipertensivi, în mare parte supraponderali, cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani (greutate corporală ≥ 20 kg și ≤ 120 kg, medie 74,6 kg), după ce le-a fost administrat telmisartan 1 mg/kg (n = 29 tratați) sau 2 mg/kg (n = 31 tratați), pe o perioadă de patru săptămâni de tratament. De la includerea în studiu, existența hipertensiunii arteriale secundare nu a fost studiată. La unii pacienți investigați, dozele utilizate au fost mai mari decât cele recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale la populația adultă, ajungând la o doză zilnică comparabilă cu 160 mg, care a fost testată la adulți. După ajustarea pentru efectele pe grupe de vârstă, media modificărilor TAS față de valoarea inițială (obiectivul primar) a fost de -14,5 (1,7) mmHg la grupul la care a fost administrat telmisartan 2 mg/kg group, -9,7 (1,7) mmHg la grupul la care a fost administrat telmisartan 1 mg/kg și 6,0 (2,4) la grupul la care s-a administrat placebo. Modificările ajustate ale TAD față de momentul inițial au fost de 8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg și, respectiv, 3,5 (2,1) mmHg. Modificarea a fost dependentă de doză. Datele de siguranță provenite din acest studiu la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani au apărut, în general, similare cu cele observate la adulți. Siguranța tratamentului cu telmisartan pe termen lung la copii și adolescenți nu a fost evaluată.

Creșterea numărului de eozinofile, raportată la acest grup de pacienți, nu a fost înregistrată la adulți. Nu este cunoscută semnificația clinică și relevanța acestei modificări.

Aceste date clinice nu permit ca să se formuleze concluzii privind eficacitatea și siguranța telmisartan la copii și adolescenți hipertensivi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Absorbția telmisartanului este rapidă, dar cantitatea absorbită variază. Biodisponibilitatea absolută medie pentru telmisartan este de aproximativ 50 %.

Când se administrează telmisartan împreună cu alimente, scăderea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($AUC_{0-\infty}$) a telmisartanului variază de la aproximativ 6 % (în cazul administrării dozei de 40 mg) la aproximativ 19 % (în cazul administrării dozei de 160 mg). La 3 ore după administrare, concentrațiile plasmatice sunt similare, indiferent dacă telmisartanul a fost administrat în condiții de repaus alimentar sau cu alimente.

Liniaritate/non-liniaritate

Este probabil ca mica scădere a ASC să nu producă o scădere a eficienței terapeutice.

Nu există o relație liniară între doze și concentrațiile plasmatice. C_{max} și, în mai mică măsură ASC, cresc disproporționat în cazul administrării dozelor peste 40 mg.

Distribuție

Telmisartanul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice (>99,5 %), în principal de albumină și de alfa-1 glicoproteina acidă. Volumul aparent de distribuție mediu în condiții de echilibru (V_{dss}) este de aproximativ 500 litri.

Metabolizare

Telmisartanul este metabolizat prin conjugare în glucuronoconjugatul produsului inițial. Nu s-a demonstrat nici o activitate farmacologică a formei conjugate.

Eliminare

Telmisartanul este caracterizat printr-o curbă de epurare biexponențială cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de peste 20 ore. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și în mai mică măsură aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC), cresc disproporționat cu doza. Nu există dovezi privind acumularea relevantă clinic de telmisartan, în cazul utilizării dozelor recomandate.

Concentrațiile plasmatice au fost mai mari la femei decât la bărbați, fără a avea o influență relevantă asupra eficacității.

După administrare orală (și intravenoasă), telmisartanul se excretă aproape exclusiv în materiile fecale, în principal sub formă nemodificată. Întreaga excreție urinară este sub 1% din doză. Clearance-ul plasmatic total (Cl_{tot}) este mare (aproximativ 1000 ml/min) comparativ cu fluxul sanguin hepatic (aproximativ 1500 ml/min).

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice pentru două doze de telmisartan au fost evaluate ca obiectiv secundar la pacienți hipertensivi ($n = 57$) cu vârsta cuprinsă între 6 până la < 18 ani după administrarea de telmisartan 1 mg/kg sau 2 mg/kg, timp de patru săptămâni de tratament. Obiectivele farmacocinetice au inclus determinarea valorii de echilibru a telmisartanului la copii și adolescenți, precum și investigarea legată de diferențele de vârstă. Cu toate că studiul a fost prea mic pentru o evaluare semnificativă a proprietăților farmacocinetice la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani, rezultatele sunt în general în conformitate cu rezultatele observate la adulți și confirmă non-linearitatea telmisartanului, în special pentru C_{max} .

Sex

S-au observat diferențe ale concentrațiilor plasmatice în funcție de sex, C_{max} și ASC fiind de aproximativ 3, respectiv 2 ori mai mari la femei comparativ cu valorile de la bărbați.

Vârstnici

Farmacocinetica telmisartanului nu diferă la vârstnici față de cei mai tineri de 65 de ani.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă au fost observate concentrații plasmatice duble. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală supuși dializei au fost observate concentrații plasmatice mai mici. Telmisartanul se leagă mult de proteinele plasmatice la pacienții cu insuficiență renală și nu poate fi eliminat prin dializă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu afecțiuni renale.

Insuficiență hepatică

Studiile de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență hepatică au arătat o creștere a biodisponibilității absolute până la aproape 100 %. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare nu este modificat la pacienții cu insuficiență hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile preclinice de siguranță, dozele care determină expunere comparabilă cu cea dată de dozele din intervalul terapeutic clinic au determinat reducerea parametrilor hematiilor (eritrocite, hemoglobinemie, hematocrit), modificări ale hemodinamicii renale (creșteri ale uremiei și ale creatininei în sânge), precum și creșterea potasemiei la animalele normotensive. La câine s-au observat dilatare și atrofii tubulare renale. De asemenea, s-au observat leziuni ale mucoasei gastrice (eroziuni, ulcere sau inflamații) la șobolan și câine. Aceste reacții adverse mediate farmacologic, cunoscute din studiile preclinice atât pentru inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cât și pentru antagoniștii receptorilor angiotensinei II, au fost prevenite prin administrarea suplimentară de sare pe cale orală.

La ambele specii s-au observat o activitate crescută a reninei plasmatică și hipertrofia/hiperplazia celulelor juxtaglomerulare renale. Aceste modificări, comune întregii clase a inhibitorilor enzimei de conversie și antagoniștilor receptorilor angiotensinei II, nu par a avea semnificație clinică.

Deși nu există date privind efectele teratogene, studiile la animale au indicat un risc moderat al telmisartanului la nivelul dozelor toxice asupra dezvoltării postnatale a puilor cum ar fi greutate corporală mai mică, și deschidere întârziată a ochilor.

În cadrul studiilor *in vitro* nu s-au evidențiat efecte mutagene, nici activitate clastogenă relevantă; la șobolan și șoarece nu s-au evidențiat efecte carcinogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Povidonă (K30)
Meglumină
Hidroxid de sodiu
Lactoză monohidrat
Sorbitol (E420)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al. Fiecare blister conține 7 sau 10 comprimate.
Mărimea ambalajului: cutie cu 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 04/06/2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19/03/2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS, privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele..

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolura 40 mg comprimate

telmisartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tolura 40 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<PC
SN
NN>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER din OPA-Al-PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolura 40 mg comprimate

telmisartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru blistere a 7 comprimate

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Tolura 80 mg comprimate

telmisartan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză monohidrat și sorbitol (E420).

A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Tolura 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

<PC
SN
NN>

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER din OPA-Al-PVC/Al

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tolura 80 mg comprimate

telmisartan

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

KRKA

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Numai pentru blistere a 7 comprimate

Lu

Ma

Mi

Jo

Vi

Sb

Du

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Tolura 40 mg comprimate telmisartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tolura și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tolura
3. Cum să utilizați Tolura
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tolura
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tolura și pentru ce se utilizează

Tolura aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță produsă de corpul dumneavoastră, care produce micșorarea diametrului vaselor sanguine, determinând astfel creșterea tensiunii dumneavoastră arteriale. Tolura blochează acest efect al angiotensinei II, vasele sanguine se relaxează și tensiunea dumneavoastră arterială se micșorează.

Tolura este folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale (tensiune arterială crescută) la adulți. Termenul “esențială” înseamnă că tensiunea arterială crescută nu este cauzată de alte afecțiuni.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială crescută poate afecta vasele de sânge în unele organe, ceea ce ar putea conduce uneori la atac de cord, insuficiență cardiacă sau renală, infarct miocardic sau orbire. De obicei nu există simptome ale tensiunii arteriale crescute înainte de apariția afecțiunii. De aceea este important să se măsoare în mod regulat tensiune arterială pentru a verifica dacă se găsește în limitele normale.

Tolura este folosit, de asemenea, pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) la adulți cu risc datorat reducerii sau blocării circulației sângelui către inimă sau către picioare, sau care au suferit un accident vascular cerebral sau suferă de o formă de diabet zaharat cu mare risc. Medicul dumneavoastră vă poate informa dacă prezentați un risc crescut de apariție a acestor evenimente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tolura

Nu utilizați Tolura

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Tolura la începutul sarcinii– vezi secțiunea Sarcina.)
- dacă suferiți de afecțiuni hepatice severe cum sunt colestaza sau obstrucția biliară (dificultăți în eliminarea bilei din ficat și din vezica biliară) sau alte afecțiuni severe ale ficatului.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament

pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în vreuna din situațiile de mai sus, vă rugăm să vă informați medicul sau farmacistul înainte de a lua Tolura.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de oricare dintre afecțiunile următoare:

- Boli renale sau aveți un transplant renal.
- Stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge la unul sau ambii rinichi).
- Boli hepatice.
- Probleme cardiace.
- Valori crescute ale concentrației de aldosteron (retenție de apă și de sare în corp împreună cu dezechilibre ale diferitelor minerale din sânge).
- Tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială) care poate să apară dacă sunteți deshidratat (pierdere excesivă de apă din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza terapiei cu diuretice ("comprimate care elimină apa din corp"), dietă săracă în sare, diaree sau vărsături.
- Valori crescute ale concentrației potasiului în sânge.
- Diabet zaharat.

Înainte să luați Tolura, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați digoxină.
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat
 - aliskiren.

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea Toluranu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră (vezi pct. Sarcina).

În cazul în care suferiți o intervenție chirurgicală sau anestezie, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră că luați Tolura.

Tolura poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la punctul „Nu utilizați Tolura”.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani.

Tolura împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră ar putea fi nevoit să modifice dozele acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. În unele cazuri ar putea să fie nevoie să opriți utilizarea unuia dintre aceste medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos dacă sunt luate în același timp cu Tolura:

- Medicamente care conțin litiu folosite pentru tratarea unor tipuri de depresie.
- Medicamente care pot crește concentrația sanguină a potasiului, cum sunt înlocuitori de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul (anumite „comprimate care elimină apa din corp”), inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.

- Diureticele („comprimate care elimină apa din corp”), mai ales dacă sunt luate în doze mari împreună cu Tolura, pot duce la o pierdere excesivă a apei din corp și la scăderea tensiunii arteriale (hipotensiune arterială).
- Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu utilizați Tolura” și „Atenționări și precauții”).
- Digoxin.

Efectul Tolura poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Tolura poate spori efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest lucru, ca de exemplu amețeli, atunci când stați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este necesară modificarea dozei celui alt medicament pe care îl luați împreună cu Tolura.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Tolura înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul Tolura. Tolura nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră.

Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Tolura nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot avea amețeli sau pot avea senzație de oboseală în cursul tratamentului cu Tolura. Dacă vă simțiți amețit sau obosit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Tolura conține lactoză și sorbitol (E420).

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele glucide, întrebați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține sorbitol 149,8 mg în fiecare comprimat. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul va atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară care afectează capacitatea unei persoane de a digera fructoza, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați sau să vă fie administrat acest medicament.

3. Cum să luați Tolura

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Tolura este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Puteți lua Tolura cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu apă sau cu altă băutură fără

alcool. Este important să continuați să luați Tolura în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel. Dacă aveți impresia că efectul Tolura este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Pentru majoritatea pacienților, doza obișnuită de Tolura administrat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute, este de un comprimat de 40 mg o dată pe zi, pentru a controla tensiunea arterială timp de 24 ore. Medicul dumneavoastră poate să vă recomande o doză mai mică, de 20 mg pe zi sau o doză mai mare, 80 mg pe zi. Comprimatele de Tolura nu pot fi divizate, prin urmare nu sunt potrivite pentru pacienții care necesită o doză de 20 mg telmisartan. Pentru acești pacienți este disponibil un medicament echivalent ce conține aceeași substanță activă. Tolura poate fi utilizat, de asemenea, în asociere cu diuretice („comprimate care elimină apa din corp”), cum ar fi hidroclorotiazida, despre care s-au demonstrat că au efect aditiv cu Tolura în scăderea tensiunii arteriale.

Pentru a reduce evenimentele cardiovasculare, doza obișnuită de Tolura este de un comprimat 80 mg o dată pe zi. La începutul tratamentului de prevenție cu Tolura 80 mg, trebuie monitorizată frecvent tensiunea arterială.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează normal, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Tolura decât trebuie

Dacă în mod accidental ați luat mai multe comprimate, nu întârziați să îl informați pe medicul dumneavoastră, pe farmacist sau adresați-vă serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Tolura

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și continuați în modul obișnuit. Dacă într-o zi nu ați luat doza de medicament, atunci luați doza normală în ziua următoare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis*(deseori numit “otrăvirea sângelui” care este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să meargă imediat la medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală.

Reacții adverse posibile ale Tolura:

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

Tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială) la pacienți tratați pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare.

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Infecție de tract urinar, infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu dureri în gât, inflamarea sinusurilor, răceală), număr scăzut al celulelor roșii ale sângelui (anemie), concentrații sanguine crescute ale potasiului, dificultăți la adormire, senzație de tristețe (depresie), leșin (sincopă), senzație

de învârtire (vertij), scăderea ritmului bătăilor inimii (bradicardie), tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială) la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială, amețeală la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), senzație de lipsă de aer, tuse, durere abdominală, diaree, disconfort abdominal, balonare, vărsături, mâncărime, transpirații crescute, erupții pe piele produse de medicament, dureri de spate, crampe musculare, dureri musculare (mialgie), insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, dureri toracice, simptome de slăbiciune și concentrații sanguine crescute ale creatininei.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Sepsis*(deseori numit “otrăvirea sângelui”, care este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp și care poate duce la deces), creșterea numărului anumitor celule ale sângelui (eozinofilie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice grave (reacții anafilactice), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare, umflarea feței sau scăderea tensiunii arteriale), scăderea concentrației de zahăr din sânge (la pacienții diabetici), senzație de neliniște, somnolență, tulburări vizuale, bătăi rapide ale inimii (tahicardie), senzație de uscăciune a gurii, disconfort gastric, tulburări ale gustului (disgeuzie), funcție hepatică anormală (Pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (edem angioneurotic), eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție (urticarie), erupții grave pe piele produse de medicament, dureri articulare (artralgie), durere la nivelul extremităților, dureri ale tendoanelor, afecțiuni asemănătoare gripei, scăderea concentrației hemoglobinei (o proteină din sânge). concentrații sanguine crescute ale acidului uric, concentrații sanguine crescute ale enzimelor hepatice sau creatin-fosfokinazei.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)**.

* Acest aspect poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

** Cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar au fost raportate în timpul administrării de telmisartan. Cu toate acestea, nu s-a stabilit dacă telmisartanul a fost cauza.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tolura

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tolura

- Substanța activă este telmisartan. Fiecare comprimat conține telmisartan 40 mg.

- Celelalte componente sunt: povidonă, meglumină, hidroxid de sodiu, lactoză monohidrat, sorbitol (E420) și stearat de magneziu. Vezi pct. 2: “Tolura conține lactoză și sorbitol (E420).”

Cum arată Tolura și conținutul ambalajului

Tolura 40 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, biconvexe, ovale.

Tolura este disponibil în cutie cu blistere a 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Tolura 80 mg comprimate telmisartan

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Tolura și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Tolura
3. Cum să utilizați Tolura
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Tolura
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Tolura și pentru ce se utilizează

Tolura aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Angiotensina II este o substanță produsă de corpul dumneavoastră, care produce micșorarea diametrului vaselor sanguine, determinând astfel creșterea tensiunii dumneavoastră arteriale. Tolura blochează acest efect al angiotensinei II, vasele sanguine se relaxează și tensiunea dumneavoastră arterială se micșorează.

Tolura este folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale (tensiune arterială crescută) la adulți. Termenul “esențială” înseamnă că tensiunea arterială crescută nu este cauzată de alte afecțiuni.

Dacă nu este tratată, tensiunea arterială crescută poate afecta vasele de sânge în unele organe, ceea ce ar putea conduce uneori la atac de cord, insuficiență cardiacă sau renală, infarct miocardic sau orbire. De obicei nu există simptome ale tensiunii arteriale crescute înainte de apariția afecțiunii. De aceea este important să se măsoare în mod regulat tensiune arterială pentru a verifica dacă se găsește în limitele normale.

Tolura este folosit, de asemenea, pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) la adulți cu risc datorat reducerii sau blocării circulației sângelui către inimă sau către picioare, sau care au suferit un accident vascular cerebral sau suferă de o formă de diabet zaharat cu mare risc. Medicul dumneavoastră vă poate informa dacă prezentați un risc crescut de apariție a acestor evenimente.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Tolura

Nu utilizați Tolura

- dacă sunteți alergic la telmisartan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă sunteți gravidă de mai mult de 3 luni. (De asemenea, este bine să evitați utilizarea Tolura la începutul sarcinii– vezi secțiunea Sarcina.)
- dacă suferiți de afecțiuni hepatice severe cum sunt colestaza sau obstrucția biliară (dificultăți în eliminarea bilei din ficat și din vezica biliară) sau alte afecțiuni severe ale ficatului.
- dacă aveți diabet zaharat sau funcția rinichilor afectată și urmați tratament cu un medicament

pentru scăderea tensiunii arteriale care conține aliskiren.

Dacă sunteți în vreuna din situațiile de mai sus, vă rugăm să vă informați medicul sau farmacistul înainte de a lua Tolura.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă suferiți sau ați suferit de oricare dintre afecțiunile următoare:

- Boli renale sau aveți un transplant renal.
- Stenoza arterei renale (îngustarea vaselor de sânge la unul sau ambii rinichi).
- Boli hepatice.
- Probleme cardiace.
- Valori crescute ale concentrației de aldosteron (retenție de apă și de sare în corp împreună cu dezechilibre ale diferitelor minerale din sânge).
- Tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială) care poate să apară dacă sunteți deshidratat (pierdere excesivă de apă din corp) sau aveți un deficit de sare din cauza terapiei cu diuretice ("comprimate care elimină apa din corp"), dietă săracă în sare, diaree sau vărsături.
- Valori crescute ale concentrației potasiului în sânge.
- Diabet zaharat.

Înainte să luați Tolura, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă luați digoxină.
- dacă luați oricare dintre următoarele medicamente utilizate pentru tratarea tensiunii arteriale mari:
 - un inhibitor al ECA (de exemplu, enalapril, lisinopril, ramipril), mai ales dacă aveți probleme ale rinichilor asociate diabetului zaharat
 - aliskiren.

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. Administrarea Toluranu este recomandată la începutul sarcinii și nu trebuie utilizat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră (vezi pct. Sarcina).

În cazul în care suferiți o intervenție chirurgicală sau anestezie, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră că luați Tolura.

Tolura poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții ce aparțin rasei negre.

Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă verifice funcția rinichilor, tensiunea arterială și valorile electroliților (de exemplu, potasiu) din sânge, la intervale regulate de timp. Vezi și informațiile de la punctul „Nu utilizați Tolura”.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea Tolura la copii și adolescenți cu vârsta până la 18 ani.

Tolura împreună cu alte medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Medicul dumneavoastră ar putea fi nevoit să modifice dozele acestor medicamente sau să ia alte măsuri de precauție. În unele cazuri ar putea să fie nevoie să opriți utilizarea unuia dintre aceste medicamente. Aceasta se aplică în special medicamentelor enumerate mai jos dacă sunt luate în același timp cu Tolura:

- Medicamente care conțin litiu folosite pentru tratarea unor tipuri de depresie.
- Medicamente care pot crește concentrația sanguină a potasiului, cum sunt înlocuitori de sare care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul (anumite „comprimate care elimină apa din corp”), inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen), heparină, medicamente imunosupresoare (de exemplu ciclosporină sau tacrolimus) și antibioticul trimetoprim.

- Diureticele („comprimate care elimină apa din corp”), mai ales dacă sunt luate în doze mari împreună cu Tolura, pot duce la o pierdere excesivă a apei din corp și la scăderea tensiunii arteriale (hipotensiune arterială).
- Dacă luați un inhibitor al ECA sau aliskiren (vezi și informațiile de la punctele „Nu utilizați Tolura” și „Atenționări și precauții”).
- Digoxin.

Efectul Tolura poate fi redus când luați AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, de exemplu acid acetilsalicilic sau ibuprofen) sau corticosteroizi.

Tolura poate spori efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale mari sau al medicamentelor cu potențial de a reduce tensiunea arterială (de exemplu baclofen, amifostină).

În plus, tensiunea arterială mică poate fi agravată de alcool, barbiturice, narcotice sau antidepresive. Puteți observa acest lucru, ca de exemplu amețeli, atunci când stați în picioare. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă este necesară modificarea dozei celui alt medicament pe care îl luați împreună cu Tolura.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Trebuie să vă informați medicul dacă dumneavoastră credeți că ați putea fi (sau ați putea rămâne) gravidă. În mod obișnuit, medicul dumneavoastră vă va sfătui să nu mai luați Tolura înainte de a rămâne sau de îndată ce ați aflat că sunteți gravidă și să luați alt medicament în locul Tolura. Tolura nu este recomandat la începutul sarcinii și nu trebuie luat după 3 luni de sarcină deoarece poate afecta în mod grav dezvoltarea fătului dumneavoastră.

Alăptarea

Trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau vă pregătiți să alăptați. Tolura nu este recomandat femeilor care alăptează, iar medicul dumneavoastră poate alege un alt tratament pentru dumneavoastră dacă vreți să alăptați, mai ales în cazul în care copilul dumneavoastră e nou-născut sau a fost născut prematur.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele persoane pot avea amețeli sau pot avea senzație de oboseală în cursul tratamentului cu Tolura. Dacă vă simțiți amețit sau obosit, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Tolura conține lactoză și sorbitol (E420).

Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele glucide, întrebați medicul înainte de a utiliza acest medicament.

Acest medicament conține sorbitol 299,7 mg în fiecare comprimat. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul va atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide sau ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o tulburare genetică rară care afectează capacitatea unei persoane de a digera fructoza, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să luați sau să vă fie administrat acest medicament.

3. Cum să luați Tolura

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Tolura este de un comprimat o dată pe zi. Încercați să luați comprimatul la aceeași oră în fiecare zi.

Puteți lua Tolura cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite cu apă sau cu altă băutură fără

alcool. Este important să continuați să luați Tolura în fiecare zi până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel. Dacă aveți impresia că efectul Tolura este prea puternic sau prea slab, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Pentru majoritatea pacienților, doza obișnuită de Tolura administrat pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute, este de un comprimat de 40 mg o dată pe zi, pentru a controla tensiunea arterială timp de 24 ore. Medicul dumneavoastră poate să vă recomande o doză mai mică, de 20 mg pe zi sau o doză mai mare, 80 mg pe zi. Comprimatele de Tolura nu pot fi divizate, prin urmare nu sunt potrivite pentru pacienții care necesită o doză de 20 mg telmisartan. Pentru acești pacienți este disponibil un medicament echivalent ce conține aceeași substanță activă. Tolura poate fi utilizat, de asemenea, în asociere cu diuretice („comprimate care elimină apa din corp”), cum ar fi hidroclorotiazida, despre care s-au demonstrat că au efect aditiv cu Tolura în scăderea tensiunii arteriale.

Pentru a reduce evenimentele cardiovasculare, doza obișnuită de Tolura este de un comprimat 80 mg o dată pe zi. La începutul tratamentului de prevenție cu Tolura 80 mg, trebuie monitorizată frecvent tensiunea arterială.

Dacă ficatul dumneavoastră nu funcționează normal, doza obișnuită nu trebuie să depășească 40 mg o dată pe zi.

Dacă luați mai mult Tolura decât trebuie

Dacă în mod accidental ați luat mai multe comprimate, nu întârziați să îl informați pe medicul dumneavoastră, pe farmacist sau adresați-vă serviciului de urgență al celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați Tolura

Dacă ați uitat să luați o doză, nu vă îngrijorați. Luați doza imediat ce vă amintiți și continuați în modul obișnuit. Dacă într-o zi nu ați luat doza de medicament, atunci luați doza normală în ziua următoare.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate determina reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave și necesită asistență medicală imediată:

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră:

Sepsis*(deseori numit “otrăvirea sângelui” care este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (angioedem); aceste reacții adverse sunt rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori) dar sunt extrem de grave, iar pacienții trebuie să nu mai ia acest medicament și să meargă imediat la medicul lor. Dacă aceste efecte nu sunt tratate, ele pot avea o evoluție letală.

Reacții adverse posibile ale Tolura:

Reacțiile adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori):

Tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială) la pacienți tratați pentru reducerea evenimentelor cardiovasculare.

Reacțiile adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 utilizatori):

Infecție de tract urinar, infecții ale căilor respiratorii superioare (de exemplu dureri în gât, inflamarea sinusurilor, răceală), număr scăzut al celulelor roșii ale sângelui (anemie), concentrații sanguine crescute ale potasiului, dificultăți la adormire, senzație de tristețe (depresie), leșin (sincopă), senzație

de învârtire (vertij), scăderea ritmului bătăilor inimii (bradicardie), tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială) la pacienți tratați pentru hipertensiune arterială, amețeală la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică), senzație de lipsă de aer, tuse, durere abdominală, diaree, disconfort abdominal, balonare, vărsături, mâncărime, transpirații crescute, erupții pe piele produse de medicament, dureri de spate, crampe musculare, dureri musculare (mialgie), insuficiență renală, inclusiv insuficiență renală acută, dureri toracice, simptome de slăbiciune și concentrații sanguine crescute ale creatininei.

Reacțiile adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 utilizatori):

Sepsis*(deseori numit “otrăvirea sângelui”, care este o infecție gravă cu răspuns inflamator al întregului corp și care poate duce la deces), creșterea numărului anumitor celule ale sângelui (eozinofilie), număr scăzut de plachete sanguine (trombocitopenie), reacții alergice grave (reacții anafilactice), reacții alergice (de exemplu erupții trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultăți în respirație, respirație șuierătoare, umflarea feței sau scăderea tensiunii arteriale), scăderea concentrației de zahăr din sânge (la pacienții diabetici), senzație de neliniște, somnolență, tulburări vizuale, bătăi rapide ale inimii (tahicardie), senzație de uscăciune a gurii, disconfort gastric, tulburări ale gustului (disgeuzie), funcție hepatică anormală (Pacienții japonezi sunt mai predispuși la manifestarea acestei reacții adverse), inflamarea rapidă a pielii și mucoaselor (edem angioneurotic), eczemă (o afecțiune a pielii), înroșire a pielii, erupție (urticarie), erupții grave pe piele produse de medicament, dureri articulare (artralgie), durere la nivelul extremităților, dureri ale tendoanelor, afecțiuni asemănătoare gripei, scăderea concentrației hemoglobinei (o proteină din sânge). concentrații sanguine crescute ale acidului uric, concentrații sanguine crescute ale enzimelor hepatice sau creatin-fosfokinazei.

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 utilizatori):

Cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar (boală pulmonară interstițială)**.

* Acest aspect poate fi întâmplător sau poate fi legat de un mecanism care încă nu este cunoscut.

** Cazuri de cicatrizare progresivă a țesutului pulmonar au fost raportate în timpul administrării de telmisartan. Cu toate acestea, nu s-a stabilit dacă telmisartanul a fost cauza.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Tolura

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Tolura

- Substanța activă este telmisartan. Fiecare comprimat conține telmisartan 80 mg.

- Celelalte componente sunt: povidonă, meglumină, hidroxid de sodiu, lactoză monohidrat, sorbitol (E420) și stearat de magneziu. Vezi pct. 2: “Tolura conține lactoză și sorbitol (E420).”

Cum arată Tolura și conținutul ambalajului

Tolura 80 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, biconvexe, în formă de capsulă.

Tolura este disponibil în cutie cu blistere a 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Producătorul

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

КРКА България ЕООД

Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.

Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.

Tel.: + 36 (1) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB

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

Malta

E.J. Busuttil Ltd.

Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH

Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA Belgium, SA.

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

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal

Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB

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

Ελλάδα

KRKA ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Τηλ: + 30 2100101613

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien

Tel: + 43 (0)1 66 24 300

España

KRKA Farmacéutica, S.L.

Tel: + 34 911 61 03 80

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

Tel.: + 48 (0)22 573 7500

France

KRKA France Eurl

Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.

Tel: + 351 (0)21 46 43 650

Hrvatska

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.